

Experimentelle Untersuchungen
über die Automatie, Temperaturabhängigkeit
und Arbeit des embryonalen Fischherzens
unter besonderer Berücksichtigung der
Salmoniden und Scylliorhiniden

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der

Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Basel

von

Hansjörg Huggel

aus

Münchenstein (Baselland)

1954

1959

Genehmigt von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
auf Antrag der
Herren Professoren H. MISLIN und A. PORTMANN
Basel, den 21. Dezember 1954
E. BALDINGER
Dekan

Sonderdruck aus
Z. vergl. Physiologie, Bd. 42, Heft 1, S. 63—102 (1959)
Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg

Aus der Zoologischen Anstalt der Universität Basel
und dem Zoologischen Institut der Universität Mainz

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE AUTOMATIE, TEMPERATURABHÄNGIGKEIT
UND ARBEIT DES EMBRYONALEN FISCHHERZENS,
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DER SALMONIDEN UND SCYLLIORHINIDEN

Von
HANSJÖRG HUGGEL

Mit 16 Textabbildungen in 47 Einzeldarstellungen

(Eingegangen am 9. Januar 1959)

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	63
II. Material und Methodik	64
1. Aufzucht	64
2. Herzpräparation	64
3. Messung und Registrierung von Herzfrequenz, Amplitude, Arbeit und Temperatur	65
4. Durchführung der Ligaturversuche	66
5. Das Untersuchungsmilieu für das embryonale Salmoniden- und Scylliorhiniden-Herz	66
6. Altersbestimmung der Embryonen	67
III. Temperaturabhängigkeit des embryonalen Fischherzens	67
Der biokinetische Temperaturbereich	67
IV. Druckversuche am isolierten Embryonalherz	75
1. Die Druckabhängigkeit des isolierten Embryonalherzens	75
2. Abhängigkeit der Herzamplitude vom Füllungsdruck	77
3. Die Arbeit des embryonalen Fischherzens	77
V. Bildung und Differenzierung der Automatie	79
1. Der Pulsbeginn	80
2. Die Ausbreitung der Automatie auf den gesamten Herzschlauch im Verlaufe der Entwicklung	81
3. Die Prüfung der primären Automatieausbreitung mittels Ligaturen	82
4. Differenzierung der ubiquitären Automatie	83
VI. Theoretische Diskussion	91
Zusammenfassung	99
Literatur	100

I. Einleitung

Das embryonale Herz der niedern Vertebraten ist wiederholt Gegenstand experimenteller physiologischer Untersuchungen gewesen.

In der Hauptsache haben sich die Untersucher auf den Einfluß der Temperatur, die morphogenetischen Analysen und pharmakologischen



Teste beschränkt. Die Organisation der Herzautomatie ist lediglich bei Amphibien, und zwar an *Amblystoma* untersucht worden. Es war darum schon vom vergleichenden Standpunkt aus angezeigt, diese Verhältnisse am embryonalen Fischherzen, als dem primären Wirbeltierzustand, abzuklären.

Bisher hatte ANDERSEN (1930) an *Salmo fario* die Zunahme der Herzfrequenz während der Entwicklung nachgewiesen. Jedoch blieb die Größe des biokinetischen Temperaturbereichs von Pulsbeginn an unbekannt und ein Vergleich zweier extrem voneinander liegender Vertreter in der Fischgruppe war angezeigt. Vor allem aber wurde bisher die Frage der Pulsentstehung und die embryonale Regulation der Herzbewegung physiologisch nicht bearbeitet.

Die vorliegende Arbeit untersucht: 1. Bildung und Differenzierung der Herzautomatie während der Ontogenese an Vertretern von Teleostiern und Selachiern; 2. den Einfluß von Temperatur und Druck auf das isolierte Herz in Zusammenhang mit der Entwicklung des Herzens.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. H. MISLIN, Vorsteher des Zoologischen Instituts Mainz, unter dessen Leitung die vorliegende Dissertation entstand, möchte ich für seine große Anteilnahme und stete Hilfsbereitschaft bei der Durchführung dieser Arbeit herzlichst danken. Ebenfalls möchte ich Herrn Prof. Dr. A. PORTMANN, Vorsteher der Zoologischen Anstalt Basel, und der schweizerischen Kommission für den Arbeitsplatz an der Stazione Zoologica di Napoli, für die Beschaffung der Mittel für die Aufenthalte im Ausland und die Überlassung eines Arbeitsplatzes in Neapel meinen besonderen Dank aussprechen. Herrn Prof. Dr. A. DOHRN, Direktor der Stazione Zoologica di Napoli, danke ich für den lebenswürdigen Empfang und die vielfache Hilfe, die mir die Arbeit bedeutend erleichterte. Herrn Prof. Dr. W. WILBRANDT danke ich für das besondere Interesse, das er dieser Arbeit gegenüber bezeugte und die Überlassung eines Arbeitsplatzes am Pharmakologischen Institut der Universität Bern. Nicht zuletzt danke ich meiner Frau für die mannigfache Hilfe im Labor und bei der Auswertung der Resultate.

II. Material und Methodik

1. Aufzucht

Künstlich befruchtete Salmonideneier wurden in Lochsieben bei 13—14°, 10—12° und 4—7° C aufgezogen. Die Selachiereier wurden vom Aquarium der Stazione Zoologica di Napoli geliefert, wobei es sich bei *Scylliorhinus canicula* und *Scylliorhinus stellare* um frisch abgelegte Eier und bei *Pristiurus melanostomus* um Eier aus Fischfängen handelte. Die Embryonen der viviparen Haie wurden dem Uterus gefangener Tiere entnommen.

2. Herzpräparation

Die Präparation erfolgte in adäquater Ringerlösung (s. S. 67). Ein allgemeines Schema der durchzuführenden Schnitte geben die Abb. 1 und 2. Das Aufreißen der Eihülle erfolgt bei den Salmoniden im Stadium Somiten 33—60 am vegetativen Eipol, bei älteren Stadien vor der Mundbucht über der nichtkapillarisierten Zone des Dottersacks, bei den Selachiern durch Schnitt am Haftfadenansatz und schräges Abtragen der Kapselteile. Der Embryo wird freigelegt durch Abtragen des Dotter-

sackes mit der Pinzettenschere und Ausspülen mit Ringerlösung (Salmoniden) oder durch Abbinden des Umbilicalstrangs und Kreisschnitt (Scylliorhiniden).

Bei Frühstadien gelingt eine Herzisolierung nur schwierig. Ergänzende Untersuchungen an einem unvollständig isolierten Präparat (Abb. 1a und 2a) sind darum durchgeführt worden.

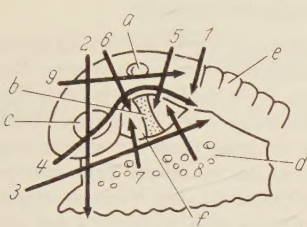


Abb. 1

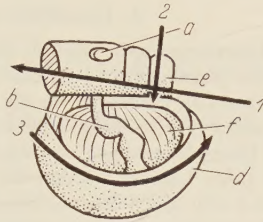


Abb. 1a

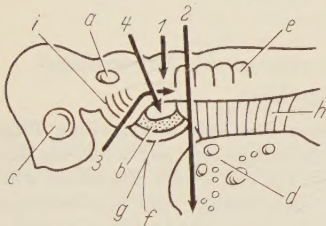


Abb. 2

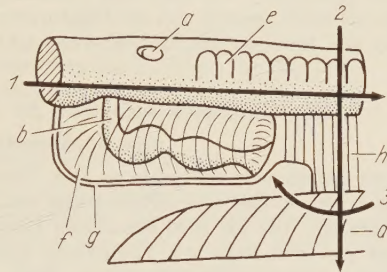


Abb. 2a

Abb. 1 u. 2. Vollständiges (1 und 2) und unvollständiges (1a und 2a) Herzpräparat. 1 und 1a = Salmoniden; 2 und 2a = Scylliorhiniden. Darstellung der wichtigsten Präparationsschnitte (in der Folge der Ziffern 1—8). Zur Orientierung der genauen Schnittlage Angabe der wichtigsten Organe in Herznähe. a Gehörblase; b Herzschlauch; c Auge; d Dottersack; e Somiten; f Perikard; g Epidermis; h Umbilicalstrang; i Kiemenspalten

3. Messung und Registrierung von Herzfrequenz, Herzamplitude, Herzarbeit und Temperatur

Die objektive Registrierung der Herzfrequenz und Herzamplitude erfolgte photokymographisch sowie durch Aufzeichnung der Pulsperioden mittels Morsetaster. Im Temperatur-Herzfrequenzversuch wurden in Abständen von 1, 2 oder 3° C je nach den Erfordernissen des Experiments je 2 Frequenzmessungen durchgeführt. Somit umfaßt jeder einzelne Temperaturversuch 10—20 Frequenzmessungen. Die Amplitude verschiedener Herzorte wurde über ein Umkehrprisma auf das Photokymographion projiziert. Zur wiederholten Registrierung der gleichen Herzorte wurde ein Meßblatt zur Orientierung verwendet und darauf die Herzumrisse aufgezeichnet. Die Verlagerung der Projektionsebene mittels des Umkehrprismas bei der Registrierung verschiedener Herzorte verursacht einen vernachlässigbaren Fehler.

Die Registrierung des *Herzinnendrucks* zur Berechnung der *Herzarbeit* erfolgte mit der pneumatischen Druckverstärkerapparatur nach WILBRANDT 1947 und HUGGEL-WILBRANDT 1954.

Das Herzsäckchen (H. MISLIN 1948) wird auf eine Mikrokanüle mittels einzelner ungezwirnter Baumwollfasern aufgebunden. Die embryonalen Fischherzen sind in den Frühstadien beidseitig verschlossen. Eine Öffnung wird durch Zerreißen der

anliegenden Gewebe gemacht; Einstechen mit der Mikrokanüle verursacht Verletzungen am Herzen. Das Kühlungs- und Erwärmungssystem (H. MISLIN 1947 und 1948), das für die Versuche verwendet wurde, bewirkte maximale Streuungen der Temperatur der Badeflüssigkeit von $\pm 0,25^\circ \text{C}$.

4. Durchführung der Ligaturversuche

Die Ligaturmethode erlaubt die Untersuchung verschiedener Herzabschnitte auf einzelne physiologische Potenzen. Einzelfasern eines ungezwirnten Baumwollfadens dienten als Schlingen für die Ligaturen. 3—7 Schlingen (je nach Herzgröße) wurden unter Vermeidung jeglicher Überdehnung oder einseitiger Verlagerung über das Herzrohr gezogen und nachher eine Schlinge nach der andern zugezogen.

Nach jeder Ligatur wurden die Frequenzen der einzelnen Teile gemessen und falls nach 5 min keine Normalfrequenz eingetreten ist, der Versuch abgebrochen. Die Herzen wurden mittels des Mikromanipulators nach H. MISLIN auf ihre Länge in vivo gestreckt. Die mit dem Okularmikrometer gemessene totale Herzlänge wurde als 100% gesetzt und die Ligaturorte als Bruchteile von 100% ausgedrückt, womit alle Herzorte miteinander vergleichbar werden.

5. Das Untersuchungsmilieu für das embryonale Salmoniden- und Scylliorhiniden-Herz

Das Herzlumen der embryonalen Fischherzen enthält nur geringe Flüssigkeitsmengen, so daß eine Bestimmung des Serumsalzgehalts nur schwierig durchzuführen ist. Die bis 1950 bekannten Lösungen für das adulte Fischherz wurden darum als Grundlage zur Ermittlung einer „Nährlösung“ für das embryonale Fischherz herangezogen (IMAMURA 1937, O. PUESCHEL 1928, KNOWLTON und FUEHNER 1908).

Für die Salmoniden konnte durch schrittweise Veränderung der Konzentration der einzelnen Ionen eine befriedigende Nährlösung erhalten werden. In Versuchsserien mit je 12 isolierten Herzen wurden der NaCl-Gehalt und das K-Ca-Verhältnis geprüft. Erst nach Veränderung des K-Ca-Verhältnisses auf 2:1 und Zusatz von Phosphatpuffer, MgCl_2 und Glukose ergaben sich befriedigendere Resultate. Überdosierung von CaCl_2 (K:Ca 1:5, 1:3) führte zu systolischem Herzstillstand, Amplitudenabnahme und Hyperkontraktur. Die embryonalen Salmonidenherzen zeigen in dem unten beschriebenen endgültigen Untersuchungsmilieu Normalpuls in den Somitenstadien 34—36 während 1—3 Std, 37—41 = 2—4 Std, 42—55 = 6—12 Std, 55 und älter, bis 24 Std. Die Nährlösung darf also für die Spätstadien als sehr günstig bezeichnet werden. Weitere Modifikationen ergaben für die Frühstadien keine Verbesserung.

Die modifizierte „Nährlösung“ für Selachierherzen (s. unten) wurde keiner weiteren Analyse unterzogen, da ein genügendes Material für größere Testserien kaum zu beschaffen war. Da Blut von Scylliorhiniden leicht zu gewinnen ist, wurde mit einer Mischung von heparinisiertem Blutplasma und „Nährlösung“ gearbeitet. In dieser Lösung schlugen Herzen der Früh- und Spätstadien 5—15 Std mit normalem Puls.

Daß Zusätze von arteigenem Blutplasma Nährlösungen verbessern ist allgemein bekannt. H. MISLIN (1951 und 1953) fand im l-Arginin einen myotropen Faktor, der in jedem Blutplasma vorhanden ist. Eigene Versuche erwiesen, daß die Tätigkeit des Herzens der Forellenlarve dadurch hinsichtlich der Amplitude, der Frequenz und des Tonus positiv beeinflusst wird. Ebenso konnte von uns bestätigt werden, daß das l-Arginin beim embryonalen Fischherz die Frequenz steigert.

Modifizierte Nährlösung für Salmoniden-Embryonalherzen nach HUGGEL:

NaCl	0,65 %
KCl	0,02 %
CaCl ₂ (wasserfrei) . .	0,01 %
NaHCO ₃	0,02 %
MgCl ₂ (wasserfrei) . .	0,004 %
Glukose	0,1 %
Sörensenphosphat . .	0,1 cm ³ /5 cm ³ Ringer, pH 6,7

Modifizierte Nährlösung für Scylliorhiniden-Embryonalherzen nach HUGGEL:

NaCl	1,3 %
KCl	0,01 %
CaCl ₂ (wasserfrei) . .	0,02 %
NaHCO ₃	0,02 %
MgCl ₂ (wasserfrei) . .	0,01 %
Glukose	0,05 %
Harnstoff	2 g/100 cm ³ Ringer
Plus 1 Teil heparinisiertes <i>Scylliorhinus canicula</i> - oder <i>Scylliorhinus stellare</i> - Blutplasma zu 3 Teilen Ringer.	

6. Altersbestimmung der Embryonen

Die Salmoniden und Scylliorhiniden zeigen große Unterschiede im Längenwachstum und in der Wachstumsgeschwindigkeit. Als morphologisches Indiz für eine genauere Unterteilung der verschiedenen Herzstadien erwies sich die Zählung der Somiten (So) als am günstigsten. Eine genaue Beschreibung der Histologie und Morphologie der Entwicklungsstadien der Embryonalherzen wurde in einer andern Arbeit bereits gegeben (H. HUGGEL 1959).

III. Temperaturabhängigkeit des embryonalen Fischherzens*Der biokinetische Temperaturbereich (BKT)*

Alle untersuchten Teleostier- und Selachierherzen erwiesen sich in ihrer Pulsfrequenz von Pulsbeginn an als temperaturabhängig. Diese Temperaturabhängigkeit verändert sich bei jeder Art im Verlaufe der Entwicklung. Die Versuche wurden über den ganzen BKT von Kälte- bis Wärmostillstand ausgeführt. Der BKT nimmt an Umfang im Verlaufe der Entwicklung zu und erreicht sein Maximum im Stadium des Jungfisches (ANDERSEN).

Der Kurvenverlauf ist sowohl zwischen den Arten als auch innerhalb einer Art je nach Alter verschieden. Jedoch gibt der bloße Vergleich des BKT ohne Berücksichtigung des Kurvenverlaufs wenig Auskünfte. Zur Ermittlung der Unterschiede und einer eventuellen Gesetzmäßigkeit diskontinuierlicher Frequenzänderungen wurde für jeden Versuch die ganze Kurve aufgezeichnet, diese maßstabgerecht untereinander verglichen und daraus die signifikanten Kurvenabschnitte graphisch ermittelt. Abb. 3 zeigt ein Schema der experimentell gefundenen 4 möglichen Kurvenabschnitte des BKT.

Diese Abschnitte des BKT werden wie folgt definiert:

Abschnitt 1. Dieser umfaßt den Bereich zwischen den Grenzpunkten Kältestillstand und maximaler Herzfrequenz (Maximum).

Abschnitt 2. Dieser betrifft den Bereich zwischen Kältestillstand und optimaler Herzfrequenz (Optimum). Diese optimale Herzfrequenz wird graphisch aus der Veränderung der Frequenzzunahme bestimmt. (Als Schnittpunkt der beiden Geraden bei logarithmischer Aufzeichnung der Frequenz.)

Abschnitt 3. Er verläuft vom Optimum bis zum Maximum.

Abschnitt 4. Dieser umfaßt den Bereich von der maximalen Herzfrequenz bis zum Wärmestillstand.

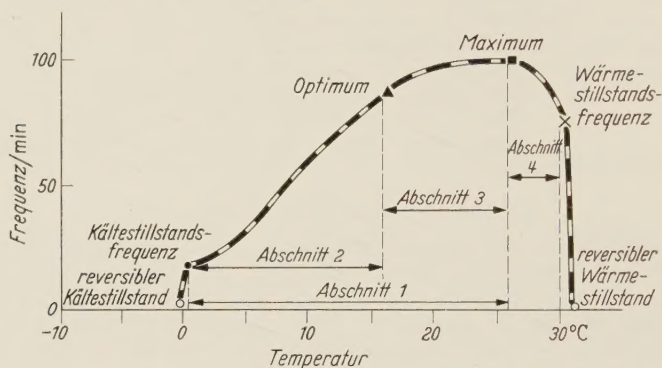


Abb. 3. Schemakurve für die temperaturabhängige Herzfrequenz der Salmoniden und Scylliorhiniden

Frequenzkurve des embryonalen Herzens für den gesamten biokinetischen Temperaturbereich und dessen Unterteilung durch Grenzpunkte in Abschnitte mit verschiedener Temperaturabhängigkeit der Herzfrequenz.

Abschnitte:	Grenzpunkte:
1	Kältestillstand bis Maximum
2	Kältestillstand bis Optimum
3	Optimum bis Maximum
4	Maximum bis Wärmestillstand

Das Experiment hat 3 Kombinationstypen (Regulationstypen Abb. 9) der 4 Abschnitte des BKT ergeben. Das Auftreten der verschiedenen Abschnitte im Experiment ist von einer vorhandenen oder nicht vorhandenen Frequenzregulation abhängig. Der einfachste Fall wäre dann verwirklicht, wenn die Temperaturabhängigkeit der Frequenz einen linearen Kurvenverlauf zeigt (Abschnitt 1), der komplizierteste Fall wenn eine Optimumsstufe auftritt, also eine Unterteilung in 3 Abschnitte. Wir kommen auf diese Beziehungen in Zusammenhang mit der Besprechung der Regulationstypen zurück. Zunächst besprechen wir die Grenzpunkte, die die Abschnitte der Schemakurve Abb. 3 abgliedern.

1. Der reversible Kältestillstand. Der reversible Kältestillstand, der für jedes Herz artspezifisch ist, tritt bei langsamer Senkung der Tem-

peratur innert 20—30 min ein. Wird hierauf die Temperatur erhöht, so kommt es sofort zum Einsetzen des Pulses. Diese unterste Grenzfrequenz bezeichnen wir als Kältestillstandsfrequenz. Es existiert also eine Schwelle, deren Unter- oder Überschreitung zu Herztätigkeit oder zum plötzlichen Herzstillstand (Kältestillstand) führt.

2. *Das Optimum von Frequenz und Temperatur.* Auf die erste kontinuierliche exponentielle Frequenzzunahme tritt bei weiterem Ansteigen der Temperatur eine Verlangsamung der Frequenzsteigerung ein, so daß dieser 2. Abschnitt, logarithmisch aufgetragen, durch seine kleinere Steigung vom 1. Kurvenabschnitt deutlich abgesetzt erscheint (Beispiele in Abb. 4 und 5). Diesen Schnittpunkt nennen wir Frequenztemperaturoptimum oder kurz Optimum. Ihm entsprechen die Optimumfrequenz und die Optimumtemperatur.

3. *Das Maximum der Frequenz.* Das Frequenzmaximum oder kurz Maximum wird durch die im Einzelversuch erreichte höchste Herzfrequenz bestimmt.

4. *Der reversible Wärmestillstand.* Der Wärmestillstand tritt wie der Kältestillstand bei Temperaturanstieg plötzlich ein. Es existiert auch hier eine Temperaturgrenze, deren Unter- oder Überschreitung zu Herztätigkeit (die letzte gemessene Herzfrequenz können wir Wärmestillstandsfrequenz nennen) oder Herzstillstand (Wärmestillstand) führt.

Der komplizierteste Kurventypus, aus 3 Abschnitten bestehend (Abb. 3), tritt erst im Verlaufe der Entwicklung in Erscheinung (in Zusammenhang mit der Ausbildung eines Optimums).

Einige Arten wie z.B. die Selachier zeigen überhaupt nie die aus 3 Abschnitten bestehende Kurve (kein Optimum). Es konnte gezeigt werden, daß 2 Prozesse von Pulsbeginn an wirken: eine stete Frequenzerhöhung mit dem Alter und eine Vergrößerung des BKT nach tiefen und höheren Temperaturen. Um die grundsätzlich verschiedenen Frequenz-Temperaturkurven der verschiedenen Fischarten miteinander vergleichen zu können, wird der Weg des Vergleichs der oben beschriebenen Grenzpunkte gewählt. Die Originalwerte sind in den Abb. 4—8 enthalten.

Wir betrachten zunächst den Kälte- und Wärmestillstand als Anfangs- bzw. Endpunkte der Kurve.

Die Salmonidenherzen beginnen in den Frühstadien mit dem Puls zwischen 0 und 2° C, die Selachierherzen zwischen 3 und 7° C. Die Salmonidenherzen besitzen trotz niedrigerer Temperatur eine höhere Anfangsfrequenz als die Selachierherzen. Die untere Temperaturgrenze verschiebt sich im Verlaufe der Entwicklung nach —0,5° C (Salmoniden) und 2° C (Scylliorhiniden).

Bei viviparen Haien (*Squalus ac.*, *Torpedo marm.*) (Abb. 8) finden wir Kältestillstand bei 6° C und eine Herzfrequenz von 20—25 pro

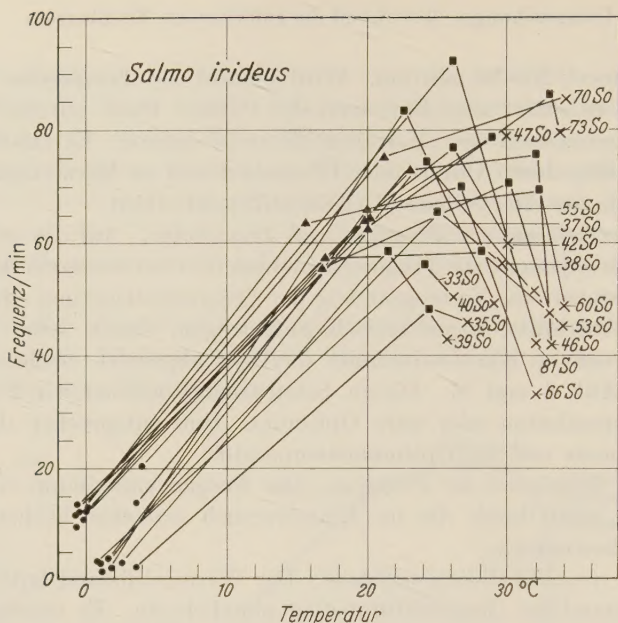
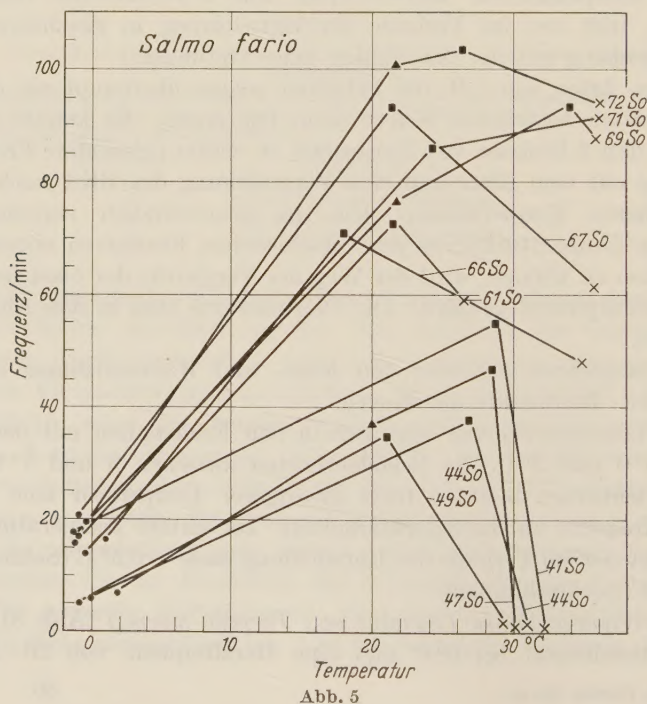


Abb. 4—8. Biokinetische Temperaturbereiche verschiedener Altersstadien von 5 Vertretern der Salmoniden und Scylliorhiniden und 2 viviparen Haien. Die Grenzpunkte stellen Originalwerte dar. ● Kältestillstandsfrequenz; ▲ Optimum; ■ Maximum; × Wärmostillstandsfrequenz



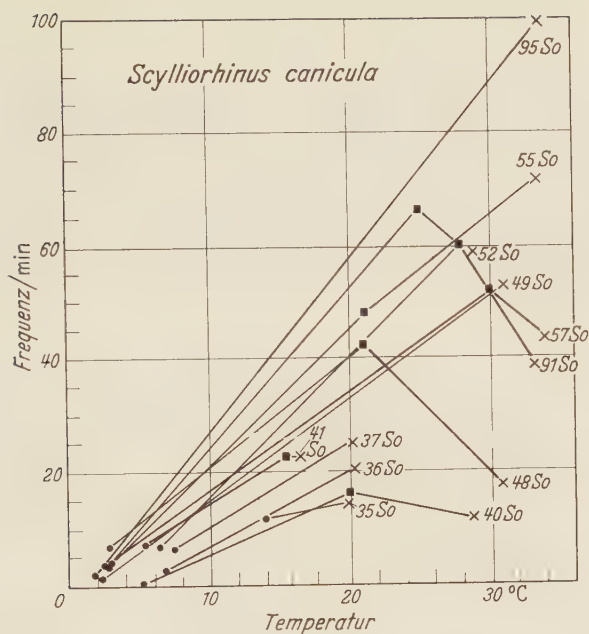


Abb. 6

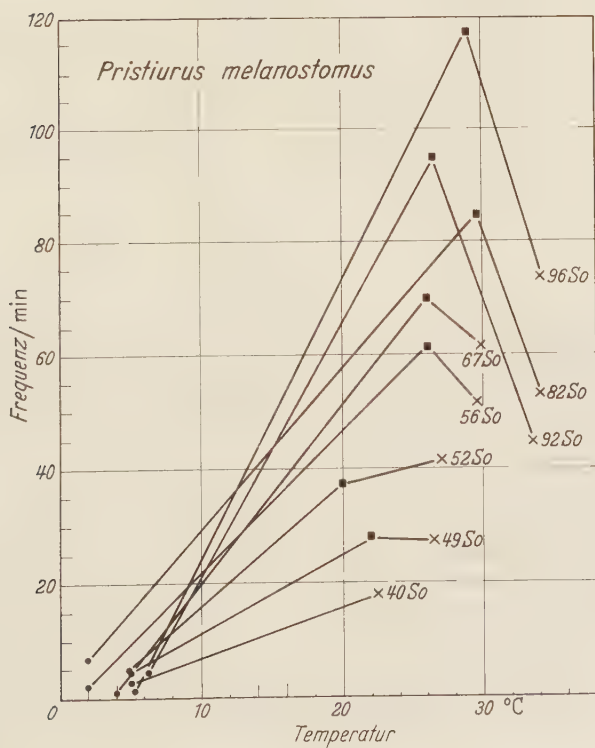


Abb. 7

Minute. Wir konnten interessanterweise bei diesen viviparen Haien niemals Kältestillstand des Herzens unterhalb 6°C feststellen und ebenfalls niemals eine Herzfrequenz niedriger als 20 pro Minute. Die Herzfrequenz dieser Formen ist somit unmittelbar vor Kältestillstand 5- bis 10mal größer als bei allen anderen untersuchten Arten. Der Wärmestillstand liegt in den Frühstadien bei den Salmoniden bei 26°C (Somitenstadium 33—36, Abb. 4 und 5), bei den Scylliorhiniden bei $20\text{--}23^{\circ}\text{C}$ (Somitenstadium 35—38, Abb. 6 und 7).

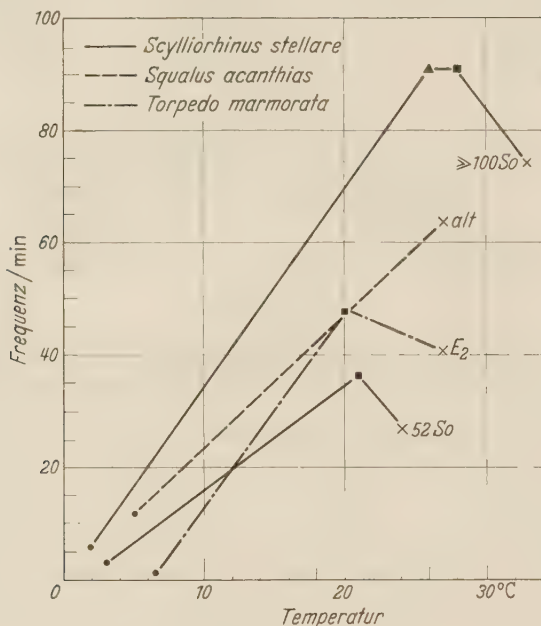


Abb. 8

Salmoniden und Selachier erreichen im Verlaufe der Entwicklung den Wärmestillstand bei $32\text{--}35^{\circ}\text{C}$. Die Wärmestillstandsfrequenz wächst bei *Salmo fario* von 0 auf 93 Schläge pro Minute, bei *Salmo irideus* von 50 auf 70 Schläge pro Minute und bei den Selachiern von 18 auf 70 Schläge pro Minute.

Kontinuierliche Steigerung der Wärmestillstandsfrequenz charakterisiert somit *Salmo irideus* und die Scylliorhiniden (Abb. 4—8). Eine Ausnahme macht *Salmo fario* (Abb. 4), bei welcher Art die Wärmestillstandsfrequenz im Somitenstadium 51—61 sprunghaft erhöht wird. Die Betrachtung des Wärme- und Kältestillstands hat somit deutlich die Vergrößerung des BKT nach höheren und tieferen Temperaturen unter gleichzeitiger Frequenzerhöhung vor Augen geführt. Rechnerisch vergrößert sich der BKT von *Salmo irideus* im Verlaufe der Entwicklung

um 41 % (2—26° C bis $-0,5 + 32^{\circ}$ C), von *Salmo fario* um 21 % (die kleinsten Frühstadien fehlen, darum eine kleinere prozentuale Zunahme) von *Scylliorhinus canicula* um 130 % (7—20° C und 2—33,5° C).

Der Vergleich des Optimums und des Maximums zeigt vor allem wie eine spezifische Frequenzregulation durch die Bildung eines Optimums zustande kommt. Die Zahlenwerte (Tabelle 1) für das Maximum der Herzfrequenz belegen weiter die Existenz einer altersabhängigen Herzfrequenz für alle 4 hierauf untersuchten Arten; auf diese Frage

Tabelle 1. Veränderung der Optima und Maxima von Frequenz und Temperatur während der Entwicklung

Tierart	Alter in Somiten	Herzfrequenz des		Temperatur des	
		Optimums f/min	Maximums f/min	Optimums °C	Maximums °C
<i>Salmo irideus</i>	33—39		50—65		25—29
	40—48		60—75	20	32
	49—53	55	60—75	16—20	30
	70—80	75—95	75—95	16—20	33
<i>Salmo fario</i>	41—44		38—62		27—29
	45—49		35		21
	50—67		70—93		21
	68—72	85—100	90—103	20—23	22—23
<i>Scylliorhinus canicula</i> . .	35—37		20— 25		20
	40—49		16— 53		26—31
	50—55		47— 80		27—33
	56—95		26—101		24—33,5
<i>Pristiurus melanostomus</i> .	40		17		22,5
	49		27		22
	56		61,5		26
	82		84,5		29,5
	96		117		29

wurde bereits an anderer Stelle (HUGGEL 1959) eingegangen. Das Fehlen eines Optimums bei den Selachiern und den Frühstadien der Salmoniden deutet auf eine physiologische Verwandtschaft hin; dennoch ist eine Frequenzregulation auf Temperaturerhöhung entweder nicht oder nur in primitiver Form vorhanden (vgl. die Abb. 4—8).

Ein Optimum beobachtet man erstmals bei Somitenstadium 34 (*S. irideus*) und So 47 (*S. fario*), es ist definitiv in den Stadien So 49 (*S. irideus*) und So 68 (*S. fario*) vorhanden (Tabelle 1). Während z. B. bei *S. irideus* nach der maximalen Herzfrequenz von 60 pro Minute im Stadium So 40 ein rascher Frequenzabfall zum Wärmestillstand eintritt, tritt im Stadium So 49 bei 55 Pulsschlägen pro Minute zwar eine Verminderung des Frequenzanstieges, aber noch kein Frequenzabfall ein. Dieser Wendepunkt, den wir Optimum nennen, nimmt in diesem Fall den Platz des Maximums des vorangehenden Altersstadiums ein.

Daß es sich beim Erscheinen eines Optimums um eine echte Regulation handeln muß, und nicht um eine verfrühte Frequenzschwächung, erkennt man schon daraus, daß die Spätstadien der Selachier nie ein Optimum besitzen, sondern immer einen Frequenzabfall und andererseits

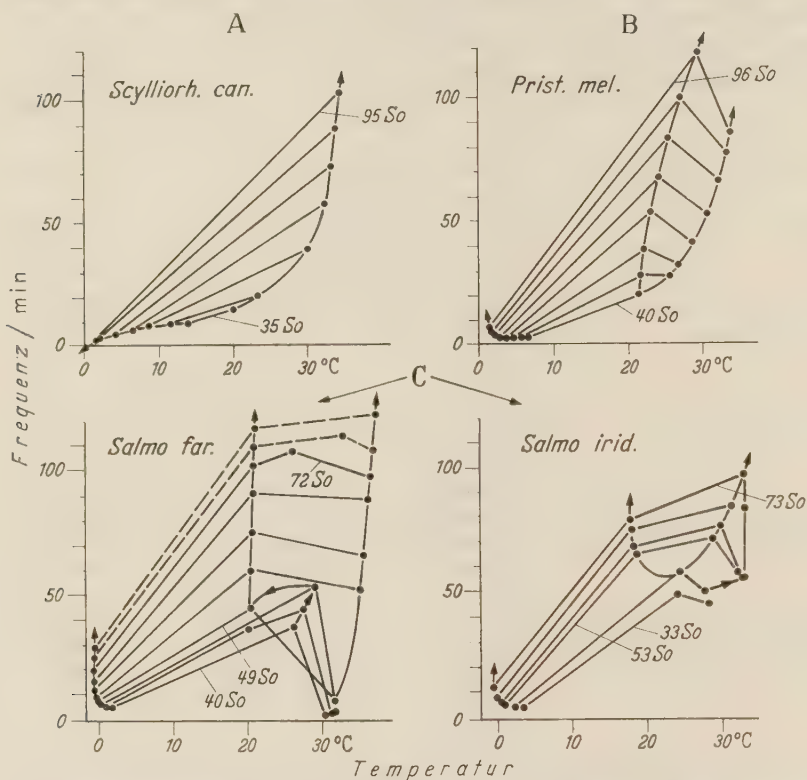


Abb. 9. Regulationstypen A, B und C der Herzfrequenz in Abhängigkeit von der Temperatur. A, B und C: Regulationstypen (s. Text). Für C ist die verschiedene Genese dargestellt. Die Pfeile geben die Richtung der Veränderungen der Frequenz der Grenzwerte (Optimum, Maximum, Kälte- und Wärmestillstandsfrequenz) im Verlaufe der Entwicklung an. Ausgezogene Linien: Experimentalwerte aus dieser Arbeit. Unterbrochene Linien: Von andern Autoren gefundene Kurve der Spätstadien. f/min = Herzfrequenz pro min; °C = Temperatur in °C; So = Alter in Somiten

ein Optimum bei den Frühstadien der Salmoniden noch nicht vorhanden ist, eine Regulation also fehlt.

Aus der Abb. 4 (*S. irideus*) geht weiter hervor, daß der Abschnitt 4 (Maximum-Wärmestillstand) in den Spätstadien verschwindet, d.h. Wärmestillstand bei der maximalen Herzfrequenz eintritt, ein Frequenzabfall also überhaupt nicht mehr vorhanden ist. GRODZINSKI 1948 zeigt eine gleiche Frequenzkurve für die Herzen der Spätlarven von *S. trutta*. Dies bedeutet, daß im endgültigen Zustand eine Kurve mit

2 großen Abschnitten (2 und 3) mit verschiedener Frequenzsteigerung und gelegentlich einem 3. Abschnitt (4) mit ganz kurzem Frequenzabfall vorliegt.

Diese Verhältnisse sind schematisch in Abb. 9 zusammengefaßt. Es lassen sich 3 *Regulationstypen* unterscheiden: *Scylliorhinus canicula* ohne Regulation, *Pristiurus melanostomus* mit einer primitiven Regulation, da sie mit Frequenzabnahme im Abschnitt 2 verbunden ist, *Salmo fario* mit einer zweifachen Regulation bei einem Optimum und einem Maximum, *Salmo irideus* ebenfalls mit einer zweifachen Regulation, die aber in der Ontogenese früher eintritt als bei *Salmo fario*.

Wir können zusammenfassend für die Temperatur-Regulationstypen folgende allgemeine Ordnung geben:

Regulations-Typus A (ohne Regulation).

Beispiel: *Scylliorhinus canicula*, es fehlt eine eigentliche Regulation. Die Frequenz steigt exponentiell bis zum Wärmestillstand an.

Regulations-Typus B (einfache Regulation) 2 Abschnitte innerhalb des biokinetischen Temperaturbereichs.

Beispiel: *Pristiurus melanostomus*, *Scylliorhinus stellare*, *Squalus acanthias*, *Torpedo marmorata*. Die Herzfrequenz fällt nach erreichtem Maximum steil ab. Das Herz schlägt mit niedriger Frequenz weiter, wodurch eine erste Regulation in Erscheinung tritt (primitive Autoregulation der Herzfrequenz).

Regulations-Typus C (zweifache Regulation).

Beispiel: *Salmo fario* und *Salmo irideus*. Bei diesem Typus tritt schon früh in der Entwicklung durch das Auftreten eines Optimums eine besondere Temperaturregulation ein. Die Herzfrequenz steigt weiterhin nach einem Optimum bis zum Frequenzmaximum an und fällt erst nach dem Maximum ab, wobei im Verlaufe der Entwicklung der Abfall nach dem Maximum beinahe verschwindet. Dadurch kann sogar sekundär ein Typus mit 2 Abschnitten ausgebildet werden. Die Regulation tritt auch im Endzustand schon bei relativ tiefer Temperatur ein, es kommt nie zu einem Frequenzabfall innerhalb eines größeren Temperaturabschnittes.

IV. Druckversuche am isolierten Embryonalherz

1. Die Druckabhängigkeit des isolierten Fischherzens

Die Druckabhängigkeit wurde mit der von MISLIN (1941) für die kleinsten Blutgefäße und Embryonalherzen entwickelten Methode durchgeführt. Es gelang das Einbinden von Mikrokanülen im Salmoniden- und Selachier-Embryonalherz im Stadium Somiten 34. Sämtliche untersuchten, isolierten Herzen erweisen sich vom Anfang ihrer Entstehung an (geschlossenes Herzrohr) als druckempfindlich. Der Druckversuch gibt

auch Auskunft über die Rhythmizität bei Pulsbeginn. Längere Registrierung während 30—60 min hat gezeigt, daß die Frühstadien der Salmoniden und Scylliorhiniden geringe Schwankungen in der Pulsfolge zeigen. Gleiche Variationen in der Pulsfolge (Abweichungen von etwa 10% von der mittleren Herzfrequenz) wurden auch am nichtisolierten Herz beobachtet. Strenge Rhythmizität charakterisiert die Spätstadien. Der Vergleich längerer Pulsreihen bei Normaldruck macht klar, daß die Salmoniden von Pulsbeginn an eine strengere Rhythmizität besitzen als die Scylliorhiniden. Wird der Druckreiz langsam als einschleichender Reiz gegeben, treten keine Pulsstörungen auf, wird er als plötzlicher Druckstoß gegeben, treten längere frequente Pulsreihen auf oder auch momentane Hemmung des Pulses infolge Überdrucks. Die Frühstadien sind darum durch eine hohe spezifische Druckempfindlichkeit ausgezeichnet; d.h. die geringste Druckänderung (z.B. 1 mm H₂O) vermag das Herz zu beeinflussen. Unphysiologische Drucke verursachen rasch eine Schädigung. Die Tabelle 2 zeigt die Anpassung des embryonalen Herzens an physiologische und unphysiologische Druckreize.

Tabelle 2. *Wirkung des Druckreizes auf das embryonale Fischherz während der Ontogenese von Salmo irideus und Scylliorhinus canicula*

Alter in Somiten und Stadien III—V	Physiologischer Druckreiz in cm H ₂ O				Unphysiologischer Druckreiz in cm H ₂ O				Überdruck in cm H ₂ O	
	Salmo	N	Scyll.	N	Salmo	N	Scyll.	N	Salmo	N
34—38	0,4	1	0,6	9	0,8	1	1,2	9		
40—49	0,9	3	0,7	13			1,5	13	3,1	3
50—59	0,8	1	1,1	5			2,3	5	5,1	1
60—69	1,3	7	1,7	5	1,3	7	3,0	5	6,3	7
70—80	1,4	5	3,4	2	1,3	5	27,4	2		
III ¹ Salmo	3,0	2			3,5	2			5,0	2
IV ¹ Salmo	2,2	1			2,3	1			3,0	1
V ¹ Salmo	3,5	2			4,7	2			6,2	2

¹ Stadienteilung nach HUGGEL 1954. N = Anzahl der Versuche.

Verfolgt man die Werte des physiologischen Druckes im Verlaufe der Entwicklung, so ist zu erkennen, daß diese immer größer werden. Bei unphysiologischen Drucken treten in jedem Altersstadium Rhythmusstörungen und embryonaler Herzblock und bei Überdruck dauernder Herzblock zwischen präsumptivem Vorhof- und Kammergewebe auf. Auffallend ist, daß bei den Selachiern die Stadien Somiten 70—80 ohne Schädigung schon Drucke von 27,4 cm H₂O ertragen können. Der Unterschied zwischen frühen und älteren Stadien ist also nur ein quantitativer. Es ist anzunehmen, daß das Gewebe durch die Verdickung während des Wachstums einen größeren Widerstand gegen den Druck zu leisten vermag. Zwischen Salmoniden und Selachiern bestehen ebenfalls nur geringe quantitative Unterschiede.

2. Abhängigkeit der Herzamplitude vom Füllungsdruck

Scylliorhinus canicula erlaubte mit seinem fast doppelt so großen Herzen als die Salmoniden eine bessere Registrierung der Amplitude von Pulsbeginn an.

Die Amplitude und der Herzdurchmesser wurden vom Stadium So 34—80 bei verschiedenen künstlichen Drucken geprüft. Dabei wurde gefunden, daß die Amplitude in den Frühstadien 2—8mal, in den Spätstadien $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{2}$ mal sich vergrößern kann. Der krasse Unterschied ist vor allem in der Ausgangslage bei einem bestimmten stadiotypischen Minimaldruck zu suchen. Vergleicht man die Größe der Amplitude mit dem Herzdurchmesser, bzw. des Radius, so sieht man, daß in den Frühstadien die größte Amplitude nur $\frac{1}{10}$ des Herzdurchmessers umfaßt und in den Spätstadien $\frac{1}{2}$, also im ersten Fall nur ein geringer Teil des Herzvolumens ausgestoßen wird.

Ähnliches gilt auch für die Salmoniden im Entwicklungsabschnitt So 37 bis So 57 (Amplitudenvergrößerung auf Druck 2mal in den frühen, $\frac{1}{7}$ mal in den späten Stadien). Es gilt grundsätzlich für beide untersuchten Vertreter der Teleostier und Selachier das Gesetz der Amplituden-erhöhung auf Erhöhung des Innendruckes. Die Registrierung der Herzamplitude an verschiedenen Herzorten ergibt, daß die Amplitude in den Frühstadien im Herzgebiet 25—40%, in den Spätstadien (So 56 und älter) im Herzgebiet 55—70% Länge am größten ist. Das Herzgebiet 25—40% der Frühstadien entspricht nicht dem präsumptiven Kammergebiet, hingegen der primären Automaticzone (s. Kapitel Automatic).

Während für die Frühstadien keine morphologisch oder histologisch sichtbare Verschiedenheit festzustellen ist, gilt für die Spätstadien, daß das Herzgebiet mit der höchsten Amplitude identisch ist mit dem durch Epimyokardverdickung erkenntlichen präsumptiven Kammergebiet. Wir nehmen deshalb an, daß die Unterschiede schon in diesen frühen Stadien in der Muskeldicke und der Struktur der Feinelemente zu suchen sind.

3. Die Arbeit des embryonalen Herzens

Mit der Versuchsanordnung nach WILBRANDT (1947 und 1951) und HUGGEL-WILBRANDT (1954) wurde die Herzarbeit bestimmt. Die Methode ermöglicht die Registrierung des Innendruckes p des Herzens und Bestimmung des Schlagvolumens Δv durch Eichung der Druckänderung Δp und der vorher bestimmten Apparatekonstanten dv/dp .

Das Schlagvolumen Δv wird berechnet nach der Wilbrandtschen Formel

$$\Delta v = \Delta p \cdot \frac{dv}{dp}.$$

Die Herzarbeit ergibt somit $A = P \cdot V$, wobei P den gegebenen statischen Druck plus die mittlere Amplitudenlage $\frac{1}{2}P$ und V das Schlagvolumen ΔV bedeutet.

Durch Umrechnung in CGS-Einheiten wird die Arbeit in erg ermittelt. Die Abb. 10 und 11 geben ein Beispiel für die Zunahme des Schlagvolumens nach Druckerhöhung für ein mittleres und ein sehr spätes Stadium von *Salmo fario*.



Abb. 10. *Salmo fario*, Somitenstadium 60: Wirkung des Druckreizes. Signallinie 1 + 2: Erhöhung des Normaldrucks 1 mm und 5 mm H_2O ; 3 unphysiologischer Druck 10 mm H_2O , temporärer Überleitungsblock mit nachfolgender Regulation; 4 Überdehnung: temporärer Überleitungsblock, nachfolgender partieller Überleitungsblock, Einregulierung auf bestimmten, dem Herz eigenen Druck, langsames Absinken des Innendrucks durch Überdehnung des Herzens

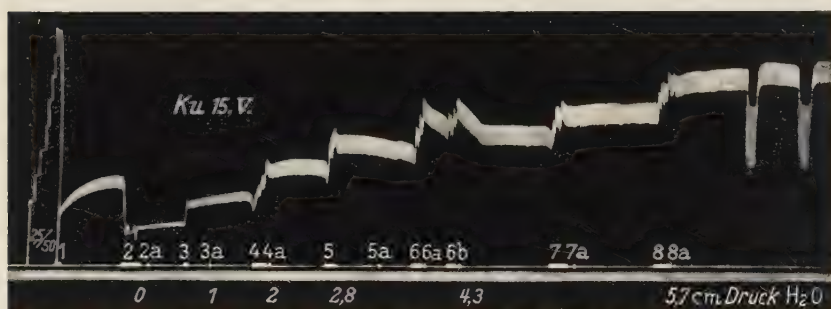


Abb. 11. *Salmo fario*, geschlüpfte Larve, Stadium V, Wirkung des Druckreizes. Links außen: Eichung in 1 cm H_2O -Stufen. Ziffern in weißem Feld, unten: 0, 1, 2 usw. = cm H_2O -Innendruck. Rechts außen bei 5,7 cm H_2O -Druck: Überdehnungseffekt bei Spätstadien: Partiieller Herzblock mit Druckabfall

Darnach reagiert das embryonale Herz (Somitenstadium 60) auf Druckerhöhung mit linearer Amplitudenzunahme wie im Spätstadium 5 (schlüpfende Forellenlarve). Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersstadien sind nur quantitativer Natur (verschiedenes Schlagvolumen). Die Größenordnung der gefundenen Schlagvolumina schwankt zwischen $6,9 \times 10^{-4} \text{ cm}^3$ (Stadium Somiten 60—80) und $5,4 \times 10^{-2} \text{ cm}^3$ (Stadium V). Aus dem Schlagvolumen und dem entsprechenden Druck wurde die Herzarbeit in erg berechnet.

Die Tabelle 3 belegt die lineare Zunahme der Herzarbeit mit dem Alter bei *Salmo fario*. Demnach zeigen bereits die Frühstadien eine Herzarbeit, die sich direkt mit den Spätstadien vergleichen läßt. Ihre Zunahme läuft parallel mit der Zunahme von Schlagvolumen und Amplitude. Bei den Frühstadien setzt die Herzarbeit somit von Anfang an mit voller Kraftentfaltung ein und folgt den gleichen Gesetzen wie das Adultherz. Entsprechende Untersuchungen für das Selachier-Embryonalherz stehen noch aus. Auf ein interessantes Verhalten des

Tabelle 3. *Herzarbeit pro Puls in erg bei verschiedenem statischen Druck P von Salmo fario*

P cm H ₂ O	Stadium So 60—70 erg	N	Stadium So 70—80 erg	N	Stadium III erg	N	Stadium IV erg	N	Stadium V erg	N
0—0,5	$9,3 \cdot 10^{-5}$	6	$1,6 \cdot 10^{-4}$	7					$8,3 \cdot 10^{-5}$	4
0,5—1	$2,9 \cdot 10^{-4}$	3	$9,2 \cdot 10^{-4}$	6	$9,3 \cdot 10^{-5}$	2	$9,7 \cdot 10^{-4}$	2		
1—2	$4,7 \cdot 10^{-4}$	1	$1,4 \cdot 10^{-3}$	7			$5,3 \cdot 10^{-3}$	4	$2,0 \cdot 10^{-4}$	6
2—3					$6 \cdot 10^{-4}$	2	$1,1 \cdot 10^{-2}$	4	$4,7 \cdot 10^{-3}$	5
3—4					$1,2 \cdot 10^{-3}$	2			$1,1 \cdot 10^{-2}$	4
4—5					$1,9 \cdot 10^{-3}$	2			$8,3 \cdot 10^{-3}$	4
5—6									$1,6 \cdot 10^{-2}$	8
6—7									$2,8 \cdot 10^{-2}$	1

kontraktilen Herzmuskelgewebes der Frühstadien soll nur beiläufig hingewiesen werden. Der Herzschlauch dehnt sich bei kontinuierlich ansteigendem Druck kontinuierlich. Unphysiologischem Druck wirkt in diesem Stadium kein genügender oder adäquater Gegendruck entgegen. Es gelingt somit, den embryonalen Herzschlauch mehr und mehr zu dehnen, wie einen Gummi.

Es entsteht zuweilen eine extrem erweiterte Blase, die bei allzu hohem Überdruck zerreißt. Dieses Phänomen beruht offenbar auf einer lockeren Anordnung der kontraktilen und elastischen Elemente und auf plastischen Eigenschaften des frühembryonalen Substrates. Daß bei diesem Vorgang vor allem die lockere Anordnung der Elemente eine Rolle spielt, scheint durch die Amplitudenabnahme bei konstantem Schlagvolumen plausibel. Eine solche Überdehnung ist bei den Scylliorhiniden mit dem Somitenstadium 70 und bei den Salmoniden mit dem Somitenstadium 80 nicht mehr möglich.

V. Bildung und Differenzierung der Automatie

Am embryonalen Forellen- und Scylliorhinidenherz wurden bisher keine Untersuchungen über die Bildung und Differenzierung der Automatie durchgeführt. Einzig v. SKRAMLIK (1935) hat die Automatiezentren der Adultherzen bei Teleostiern und Selachiern untersucht und verschiedene Typen A, B und C unterschieden. Es wurden darum mit

der Ligaturmethode, die von JOHNSTONE 1924 am unversehrten Hühnchenherz und von MISLIN 1943 am frühembryonalen isolierten Hühnchenherz angewendet worden ist, entsprechende Versuche an Selachiern und Teleostiern unternommen.

1. Der Pulsbeginn

Der Pulsbeginn konnte an den Salmonidenherzen eingehender studiert werden, während wir uns bei den Selachiern auf vergleichende Einzelbeobachtungen beschränken mußten.

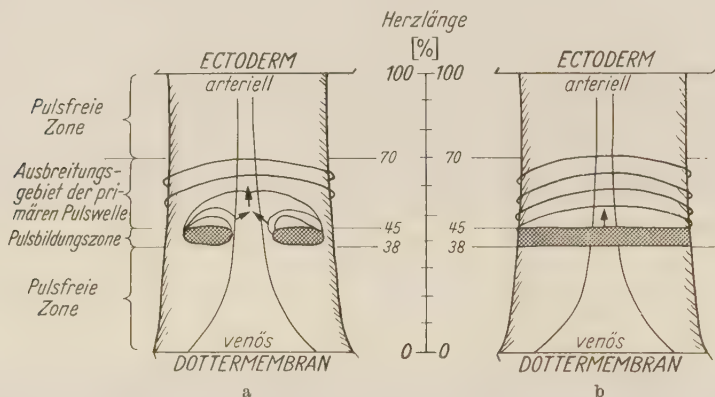


Abb. 12a u. b. Primäre Pulsbildungszone und Lage der primären Automatiezone im Somitenstadium 33–34 der Salmoniden. Fall a und b, gekreuzt schraffierte Zonen: Pulsbildungszone. Die Linien mit den Pfeilen stellen die Pulswellen dar mit ihrer Richtung

Meistens beginnen die ersten Pulsationen (Salmoniden) an zwei ovalen Gebieten, die, wie die Abb. 12a und b zeigt, im ersten Drittel des Herzschlauchs auf demselben Querschnitt liegen. Ein solcher Epimyokardabschnitt schließt jeweils einen größeren Zellkomplex ein. Die Region der ersten Pulsbildung betrifft in der Regel ein Gebiet von 2–5% der totalen Herzlänge und $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{5}$ des Herzdurchmessers und umfaßt bei *Salmo* die Herzzone 38–45% Herzlänge. Abb. 12b zeigt den selteneren Fall, der bei Salmoniden und Selachiern vorkommt, bei dem die Pulsbildungszone gleichmäßig ringförmig den ganzen Herzschlauch umfaßt. Die Pulsationen, die wellenförmig vom Entstehungsort aus in arterieller Richtung peristaltoid ablaufen, enden bei Beginn des arteriellen Herzdrittels (etwa 70% Herzlänge bei Salmoniden und etwa 55% Herzlänge bei Selachiern), sie erlöschen somit regelmäßig nach Durchlaufen von etwa 30–40% der totalen Herzlänge. Das erste venöse und letzte arterielle Drittel des Herzschlauchs werden von der primären Pulswelle nicht ergriffen. (Siehe Verlauf der Wellenfronten in Abb. 12a und b.) Das kontraktile Substrat der ersten Pulsation liegt

im äußeren Epimyokardmantel. Im Augenblick des Auftretens der ersten Pulselle bleibt das Endothel noch unbeteiligt. Die Pulselle läuft aber bereits einige Stunden später auf das Endothel über, das sich dann ebenfalls an der aktiven Kontraktion beteiligt. In den Fällen mit 2 Pulsbildungszonen konnte festgestellt werden, daß beide primären Pulsstellen Eigenfrequenzen besitzen.

Bei *Salmo irideus* Somitenstadium 34 finden wir z.B. am Pulsbildungsort auf der kranial liegenden Herzhälfte 43,0 Herzschläge pro Minute, auf der kaudal liegenden 48,0 Herzschläge pro Minute. Die Unterschiede sind also nur geringfügig und lassen auf einen Zusammenhang beider getrennt erscheinenden Stellen schließen.

Die primäre Automatiezone wird auf der venösen Herzseite durch die Pulsbildungszone und auf der arteriellen Seite durch die nichtautomatische Region eingeengt. Wenn von 2 Erregungsstellen aus 2 Pulsellen getrennt laufen, so kommt es zu einer gegenseitigen Beeinflussung beider Wellen. Die Wellen können sich an der Stelle ihres Zusammentreffens auslöschen oder sich vereinigen und die Amplitude verstärken.

Wir bezeichnen die Region des Herzschlauchs von der Pulsentstehung an bis zum jeweiligen Ort des Erlöschens der Pulselle als *primäre Automatiezone* (MISLIN).

2. Die Ausbreitung der Automatie auf den gesamten Herzschlauch im Verlaufe der Entwicklung

Zunächst bestätigen wir auch für die Fische, daß im Verlaufe der Entwicklung die Automatie sowohl sich in venöser wie in arterieller Richtung über den ganzen Herzschlauch ausbreitet. Der Vorgang der Automatieausbreitung verläuft kontinuierlich und endet erst dann, wenn der gesamte Herzschlauch automatisch geworden ist (*Ubiquitäre Automatie*, H. MISLIN). Der Pulsbeginn charakterisiert die Ausgangssituation, bei der sowohl am venösen als auch am arteriellen Herzende eine automatiefreie Herzzone besteht. Der Vorgang der Automatieausbreitung setzt sich aus 2 Teilprozessen zusammen. Der erste Prozeß betrifft die Zurückverlegung der Pulsbildungszone (embryonaler Schrittmacher) nach dem venösen Herzende. Der zweite Prozeß ist die progressive Ausbreitung der pulsierenden Herzabschnitte. Es werden in arterieller Richtung immer mehr pulsfreie Zonen pulsativ. Der erste Prozeß ist mit dem Somitenstadium 45 abgeschlossen, während der zweite Prozeß mit dem Somitenstadium 41 bereits abgeschlossen ist. Die arterielle Automatieausbreitung betrifft etwa 30% der Herzlänge, während die venöse Automatieausbreitung 20% umfaßt (s. Abb. 14a—f *Salmo*, und 15a—g *Scylliorhinus*). Die ubiquitäre Automatie setzt sich zusammen aus der primären Automatie (50% der Herzlänge) und der neu hinzu-

gekommenen Ausbreitungsautomatie (50% der Herzlänge). Die ubiquitäre Automatie ist bei den Salmoniden im Somitenstadium 45 und bei Selachiern im Somitenstadium 51 erreicht.

3. Die Prüfung der primären Automatieausbreitung mittels Ligaturen

Die Versuchsergebnisse werden in diesem und im folgenden Kapitel graphisch (Abb. 14 und 15) dargestellt. Auf der Abszisse sind die Orte der Ligaturen in Prozent der Herzlänge eingezeichnet, auf der Ordinate die entsprechenden Herzfrequenzen. Es entsteht dadurch bei abfallendem Automatiegradienten eine treppenförmige Automatiekurve für jeden einzelnen Versuch. Der aus den Frequenzwerten gewonnene Automatiegradient wurde durch Interpolation ermittelt. Das genaue Vorgehen wird in Abb. 13 beschrieben.

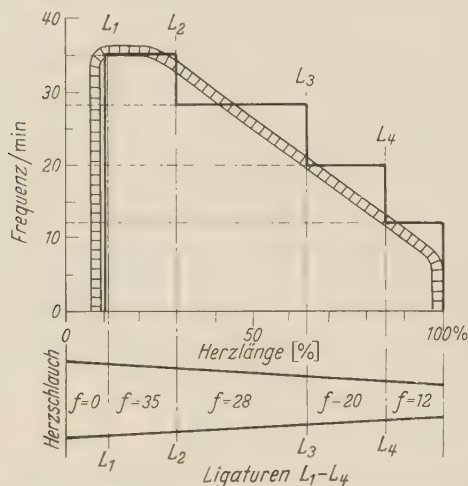


Abb. 13. Transformierung der Versuchsergebnisse der Ligaturversuche am embryonalen Herzschlauch in eine graphische Darstellung des Automatiegradienten

Unten ist der Herzschlauch mit den Ligaturen aufgezeichnet, darüber das aus dem Versuch gewonnene Koordinatensystem. f bedeutet die Herzfrequenz pro Minute des jeweiligen Herzabschnittes. L_1, L_2, L_3, L_4 sind die Ligaturen. Der Herzort der Ligatur wird in Prozent der gesamten Herzlänge ausgedrückt. Die Herzfrequenz wird auf der Ordinate aufgetragen. Aus den Schnittpunkten der Ligaturorte mit den dazugehörigen Herzfrequenzen ergibt sich eine treppenförmige Kurve. Der Automatiegradient ist als Doppellinie dargestellt. Länge des Herzschlauchs in Prozent der Gesamtlänge. Nach diesem Schema sind die Abb. 14 und 15 hergestellt worden. Auf ihnen wird nur noch die treppenförmige Gradientenkurve eingezeichnet. Der Herzort 0% L entspricht dem venösen Herzende, der Herzort 100% L dem arteriellen Herzende.

werden die höchsten Frequenzen gemessen, auf der arteriellen niedrigere. Der Kurvenverlauf zeigt von diesem Stadium an einen Frequenzabfall von venös nach arteriell und damit einen in venös-arterieller Richtung abfallenden Automatiegradienten. Der Abfall des Gradienten verläuft ungefähr linear, was für ein gleichmäßiges Abnehmen der Automatie-

kurve für jeden einzelnen Versuch. Der aus den Frequenzwerten gewonnene Automatiegradient wurde durch Interpolation ermittelt. Das genaue Vorgehen wird in Abb. 13 beschrieben.

In einer ersten Experimentserie wurde der Herzschlauch eines frühen Stadiums der Salmoniden (Somitenstadium 33—35) an verschiedenen Stellen geschnürt, ohne daß Frequenzunterschiede an den Schnürstellen aufgetreten sind (Abb. 14a). Der horizontale Kurvenverlauf zeigt, daß die Frequenzen vor und nach der Schnürstelle und auch auf dem ganzen Herzschlauch gleich sind. Abb. 14b zeigt Schnürversuche auf späteren Stadien (Somitenstadium 36 bis 38). Auf der venösen Seite

eigenschaften in arterieller Richtung spricht. Mit dem Somitenstadium 39—40 tritt hauptsächlich im venösen Abschnitt des Herzschlauchs eine Frequenzsteigerung in Erscheinung (Abb. 14c und d). Dadurch wird das venös-arterielle Frequenzgefälle durch einen steiler verlaufenden Gradienten charakterisiert. Die Frequenzsteigerung greift in geringerem Ausmaß auch auf den übrigen Herzschlauch über, es entsteht ein steiler, relativ einheitlicher Automatiegradient über den gesamten automatisch tätigen Herzschlauch (Somitenstadium 41—43, Abb. 14e und f).

4. Differenzierung der ubiquitären Automatie

Abb. 14f demonstriert die Automatieverhältnisse bei den Somitenstadien 43—44. Kurz bevor die Automatie sich über den ganzen Herzschlauch ausgebreitet hat, beginnt eine besondere Differenzierung in Automatiezonen. Man sieht, daß die gestrichelte Gradientenkurve nicht mehr gleichmäßig verläuft, sondern es tritt bei der Region 45% Herzlänge ein stärkerer Abfall der Kurve ein. Diese leichte Einsenkung der Kurven endet etwa bei 80% Herzlänge, worauf das Frequenzgefälle steil zur Frequenz 0 strebt. Durch diese Gliederung der Kurve wird deutlich, daß Herzabschnitte mit verschiedener Automatie entstanden sind. Ein venöser Abschnitt mit hoher Frequenz, ein arterieller mit auffallend niedriger Frequenz. Der Prozeß der allgemeinen Frequenzsteigerung schreitet ungleichmäßig fort. Die venöse Herzzone gewinnt progressiv eine immer höhere Frequenz gegenüber der arteriellen Herzzone (Abb. 14g und h, Somitenstadium 45 und 49—53). Immerhin kommt die geringere Frequenzsteigerung in der arteriellen Herzhälfte noch nicht zum Stillstand. Das Somitenstadium 53 (Abb. 14h) präsentiert eine Situation mit einer venösen Zone hoher Herzfrequenz bis 40% Herzlänge, gefolgt von einer Zone mit steil abfallendem Gradienten und einem Frequenzplateau bis 80% Herzlänge und endlich steiler Abfall des Gradienten zur Frequenz 0—10 bei 100% Herzlänge. Der primäre Automatiegradient obwohl differenziert ist weiter zu erkennen, da es in Zusammenhang mit der Automatiedifferenzierung bis zum Somitenstadium 53 niemals zu einem Verlust der Automatiepotenzen eines Herzabschnittes kommt. Die späteren Stadien zeigen Herzabschnitte mit Automatieverlust. Im Somitenstadium 60—61 (Abb. 14i) wird ein Kurvenknick bei der Herzlänge 40—50% deutlich und damit eine Frequenzabnahme, die von einem neuerlichen Frequenzanstieg gefolgt ist. Der Prozeß des örtlichen Automatieverlustes führt zu einer Differenzierung in zwei deutlich getrennte Automatiezonen mit Zentrencharakter (Abb. 14k, Somitenstadium 62—63). An der Stelle 50—55% werden niedrigere Frequenzen gemessen als im folgenden Abschnitt 60—75%. Gleichzeitig rückt der Ort höchster Herzfrequenz bis in die Gegend 15—20% Herzlänge zurück.

Abb. 14l zeigt für das Somitenstadium 70—73 zwei Zonen mit Frequenzmaxima, die als embryonales venöses und arterielles Automatie-

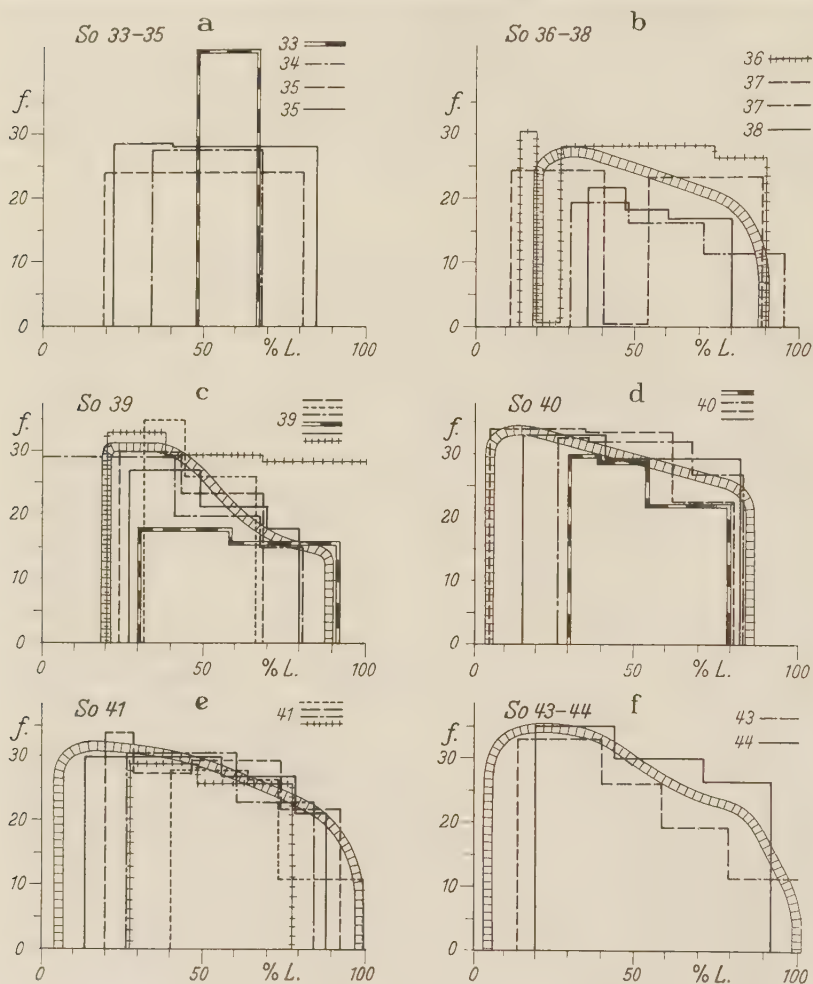


Abb. 14 a—f

Abb. 14a—m. Resultate der Ligaturversuche an Salmonidenherzen, Automatiegradienten einzelner Altersstadien

Einzelversuche mit eigener Schraffur wiedergegeben. Schraffur auf den Bildern angegeben. Doppelkurve: Automatiegradient, berechnet durch graphische Interpolation. Abszisse: Länge L des Herzschlauchs in Prozent. 100 % = totale Herzlänge. 0 % = venöses Herzende. 100 % = arterielles Herzende. Ordinate: f Herzfrequenz pro Minute; Z_1, Z_2, Z_3 Automatiezentren; Z_1 präsumptiver Schrittmacher.

zentrum angesprochen werden können. Die Stelle mit starkem Automatieverlust, die etwa in der Mitte des Herzschlauchs liegt, entspricht dem präsumptiven Atrioventrikulartrichter (Canalis atrio-ventricularis), der anatomisch auf diesem Herzstadium bereits zu erkennen ist. Die

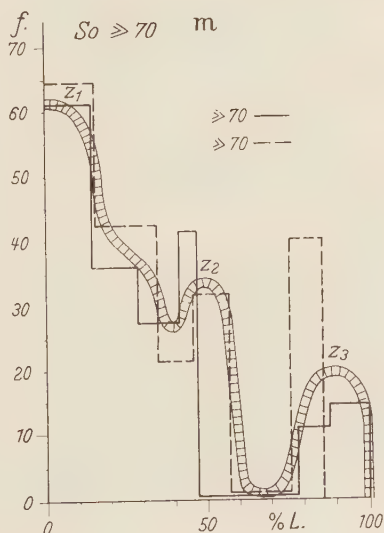
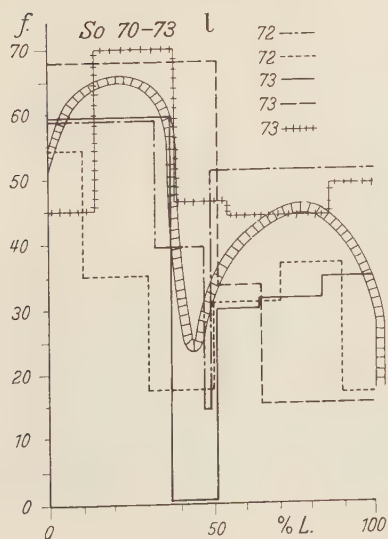
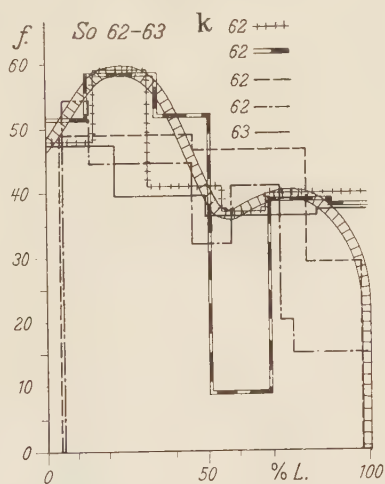
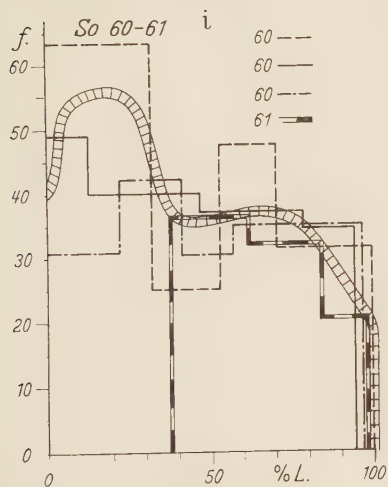
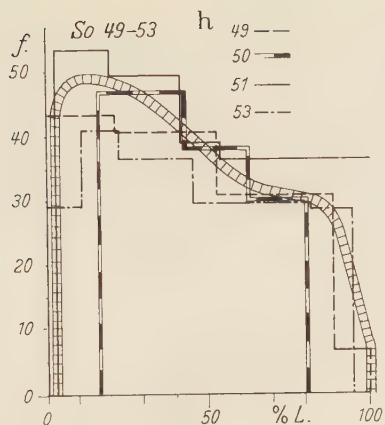
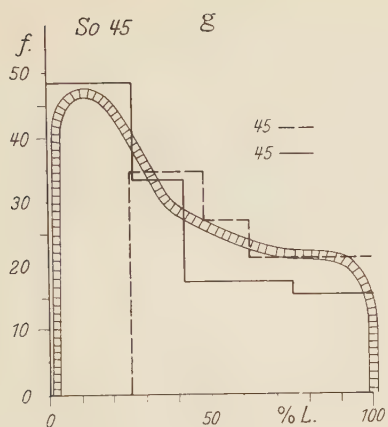


Abb. 14 g—m

Frequenz des venösen Automatiezentrums verhält sich zur Frequenz des arteriellen Automatiezentrums wie 3:2. Die Ausbildung der beiden ersten Automatiezonen bringt den ganzen Vorgang der Zentren differenzierung nicht zum Abschluß. Die arterielle Automatiezone wird weiter differenziert. Es entsteht im letzten Herzdrittel (65—75% Herzlänge)

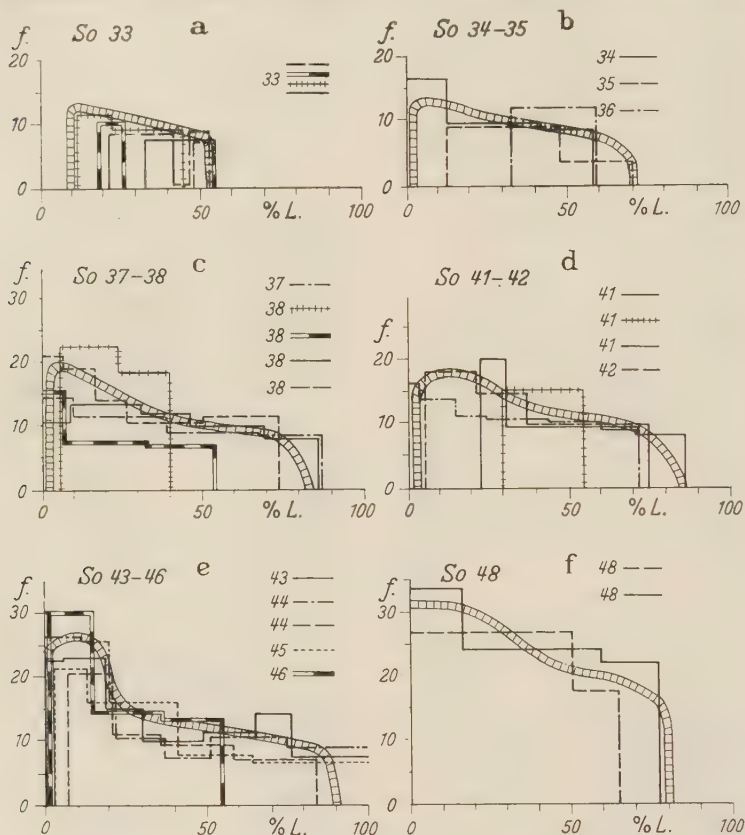


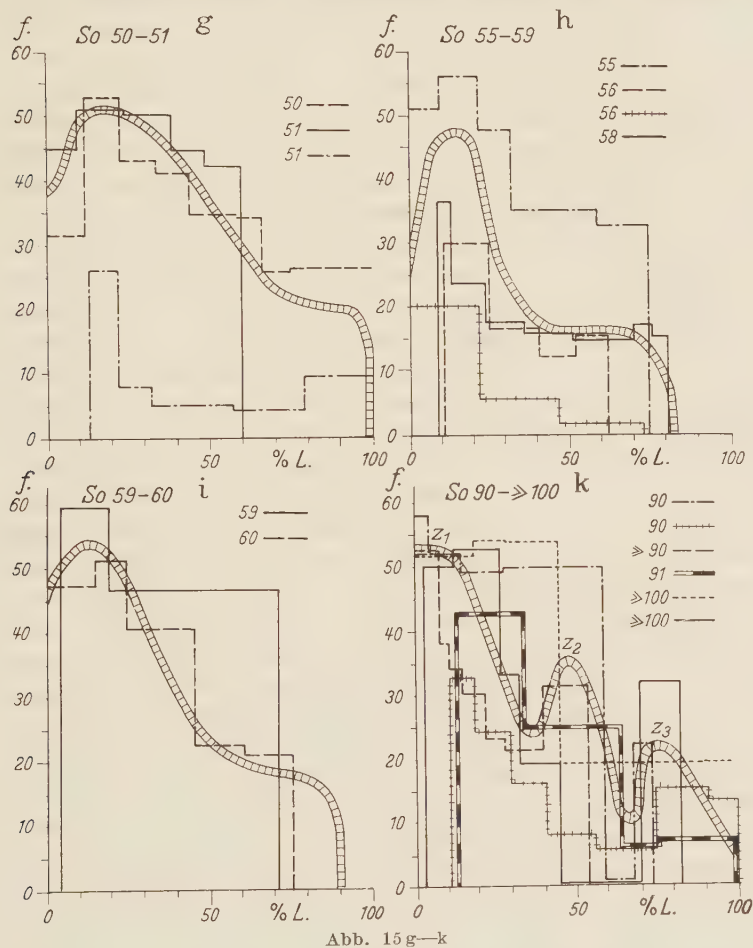
Abb. 15 a—f

Abb. 15 a—k. Resultate der Ligaturversuche an *Scylliorhinus canicula*, Automatiegradienten einzelner Altersstadien. Zeichen wie Abb. 14

eine neue Zone mit Automatieverlust, wie er bereits auf frühen Stadien (Somitenstadium 60—70) erkennbar wurde.

Abb. 14 m (embryonale Spätstadien) verdeutlicht den Endzustand dieses Differenzierungsvorgangs. Die Kurve zeigt, daß bei Herzlänge 60—75% die Automatie völlig erloschen ist. Es sind somit 3 Frequenzmaxima bzw. 3 Automatiezentren ausgebildet. Das erste Zentrum liegt am endgültigen Ort bei Herzlänge 0—8%, das zweite bei Herzlänge 48—54% und das dritte bei Herzlänge 82—95%. Während das erste

und zweite Automatiezentrum durch einen Frequenzgradienten verbunden sind, fehlt zwischen dem zweiten und dritten Automatiezentrum jegliche Automatie. Diese nichtautomatische Zone entspricht der Region des Kammergewebes, dessen Elemente auf Stadien der Spätlarve aus-



schließlich durch kontraktile Leistung spezialisiert sind. Das dritte Automatiezentrum liegt in der Region des präsumptiven Bulbus arteriosus.

Die Verhältnisse bei den *Scylliorhiniden*, die in den Abb. 15a—i behandelt werden, unterscheiden sich nicht grundsätzlich von denjenigen der Salmoniden. Auffallend ist, daß bei den *Scylliorhiniden* vom Pulsbeginn an stets ein deutlicher Automatiegradient vorhanden ist.

Die gesamte venöse Herzzone ist sehr früh in der Entwicklung (So 34—35, Abb. 15b) automatisch tätig.

Die Ausbreitung der Automatie verläuft praktisch nur noch in arterieller Richtung. Geringere Steilheit charakterisiert den primären Automatiegradienten der Scylliorhiniden. Der Prozeß der Automatieausbreitung ist grundsätzlich bei Salmoniden und Selachiern gleich, einzig der zeitliche Verlauf der beiden Teilprozesse der venösen und arteriellen Ausbreitung ist verschieden. Die venöse Ausbreitung der primären Automatie ist bereits auf Somitenstadium 34—35 abgeschlossen. In Zusammenhang mit der arteriellen Automatieausbreitung kommt es zu einer ausgeprägten Frequenzerhöhung in der venösen Herzhälfte (Abb. 15a—f). Die arterielle Herzseite bleibt auf der Frequenz des Somitenstadiums 48 (Abb. 15f) stehen. Es entstehen 2 Automatiezonen, eine venöse und eine arterielle. Die arterielle Automatiezone wird durch Automatieverlust im Entwicklungsabschnitt So 75—85 nochmals in 2 Zonen unterteilt. Mit dieser Unterteilung geht eine Abnahme der vorher beobachteten Frequenzsteigerung Hand in Hand. Diese bleibt auf den venösen Abschnitt beschränkt. Der Endzustand ist mit Somitenstadium 90—100 (Abb. 15k) erreicht. Die Gipfelpunkte der venösen und der zwei arteriellen Automatiezonen in Abb. 15k entsprechen den Orten der drei späteren Automatiezentren. (Zentrum 1 bei Herzlänge 2—10%, Zentrum 2 44—52%, Zentrum 3 72—80%.) Im Gegensatz zu den Salmoniden sind die 3 Automatiezonen der Scylliorhiniden stets durch einen Automatiegradienten verbunden. Es kommt nie zu Zonen mit totalem Automatieverlust.

Die Ligaturversuche geben Auskunft über die Koordination des Pulses im embryonalen Herzschlauch. Primär ist die Pulsrichtung wie auch die Schlagfolge durch den venös-arteriell kontinuierlich abfallenden Gradienten gegeben. Durch die Bildung von Zonen mit Automatieverlust entsteht eine Folge ungleichmäßiger Herzteile, solche mit niederer Frequenz werden von solchen mit höherer Frequenz gefolgt. Die Koordination der Herzteile ist am intakten Organ durch die bedeutend größere Frequenz im venösen Teil gegeben, wodurch die Situation des Adultherzens grundsätzlich geschaffen ist. Die Ligatur kann jedoch Teile mit niedriger Frequenz mit Resten von Teilen mit höherer Frequenz zusammenbringen. In diesem Fall dominiert der Teil mit der höchsten Frequenz, und zwar recht- wie rückläufig (wenn der hochfrequente Teil am arteriellen Ende eines isolierten Herzabschnittes liegt). Bei rückläufigem Herzpuls kommt es zu charakteristischen Arrhythmien durch zeitweises Wiederauftreten des rechtläufigen Pulses. Die interpolierte Gradientenkurve weist nach einer Zone mit Automatieverlust, steilen, jedoch nicht treppenförmigen Anstieg der Frequenz auf. Dieser kurze kontinuierliche Anstieg ist reell, wie die Experimente erwiesen haben.

Wir fassen die Ergebnisse der Automatieuntersuchungen an den Vertretern der Salmoniden und Scylliorhiniden zusammen:

Es konnten 3 Prozesse der Automatiedifferenzierung sowohl bei den Vertretern der Teleostier wie der Selachier unterschieden werden.

1. Die Ausbreitung der Automatie erfolgt von der Mitte des ersten Herzdrittels in Richtung beider Herzenden. Die Herzfrequenz ist jeweils am venösen Ende am stärksten, dadurch kommt ein Automatiegradient zustande, der ein lineares Frequenzgefälle besitzt.

2. Die Automatiedifferenzierung erfolgt in allen untersuchten Fällen zunächst über die Ausbildung von 2 Automatiezonen (einer venösen und einer arteriellen), aus denen sich die späteren Zentren herausbilden. Die erste Automatiezone ist bei den Salmoniden in arterieller Richtung ausgedehnter als bei den Scylliorhiniden, bei denen sie auf das venöse Drittel des Herzschlauchs beschränkt bleibt. Die Herzfrequenz ist bei den Salmoniden etwa $\frac{1}{2}$ mal größer als bei den Scylliorhiniden. Der steilere Automatiegradient der Frühstadien der Salmoniden läßt sich demnach aus den Frequenzunterschieden erklären (nicht etwa durch einen früh-embryonalen Automatieverlust).

3. Durch den bei Salmoniden und Scylliorhiniden nachgewiesenen Automatieverlust (Bildung der ersten und zweiten Automatiezone, sowie spätere Unterteilung der zweiten Automatiezone) entstehen die 3 Automatiezentren, die in ihrer embryonalen Ausbildung bereits als die Anlagen der endgültigen Automatiezentren aufzufassen sind. Dem ersten und zweiten Automatiezentrum im Embryonalherz der Salmoniden kommt eine Schrittmacherfunktion zu. Der auffallende Automatieverlust vor dem 3. Zentrum zeigt die Abhängigkeit dieses Zentrums. Das 3. Zentrum der Salmoniden liegt im präsumptiven Gebiet des Bulbus arteriosus. Der geringere Automatieverlust vor dem 3. Zentrum der Scylliorhiniden macht für den Fall der Selachier verständlich, warum dieses 3. Zentrum für die Tätigkeit des adulten Herzens eine größere Bedeutung für eine koordinierte Arbeitsweise der Herzteile besitzt.

Bei den Vertretern der Teleostier und Selachier beobachten wir embryonal eine Anordnung der Automatiezentren nach dem von SKRAMLIK mit B bezeichneten Typus. Durch Verlust der Automatie im Gebiet des Bulbus arteriosus entsteht im Sinne von v. SKRAMLIK das Fischherz vom Typus C (2 Automatiezentren). (Typus A nach v. SKRAMLIK ist beim Aal realisiert und fällt hier außer Betracht.) Die eben beschriebene Differenzierung des Automatiegradienten während der Entwicklung gestattet eine Erklärung für die Bildung eines Schrittmachers.

Zwei Differenzierungsprozesse führen zu seiner Bildung. Der erste Prozeß besteht in der Bildung eines Automatiegradienten in venös-arterieller Richtung (venös-arterielles Frequenzgefälle). Der zweite

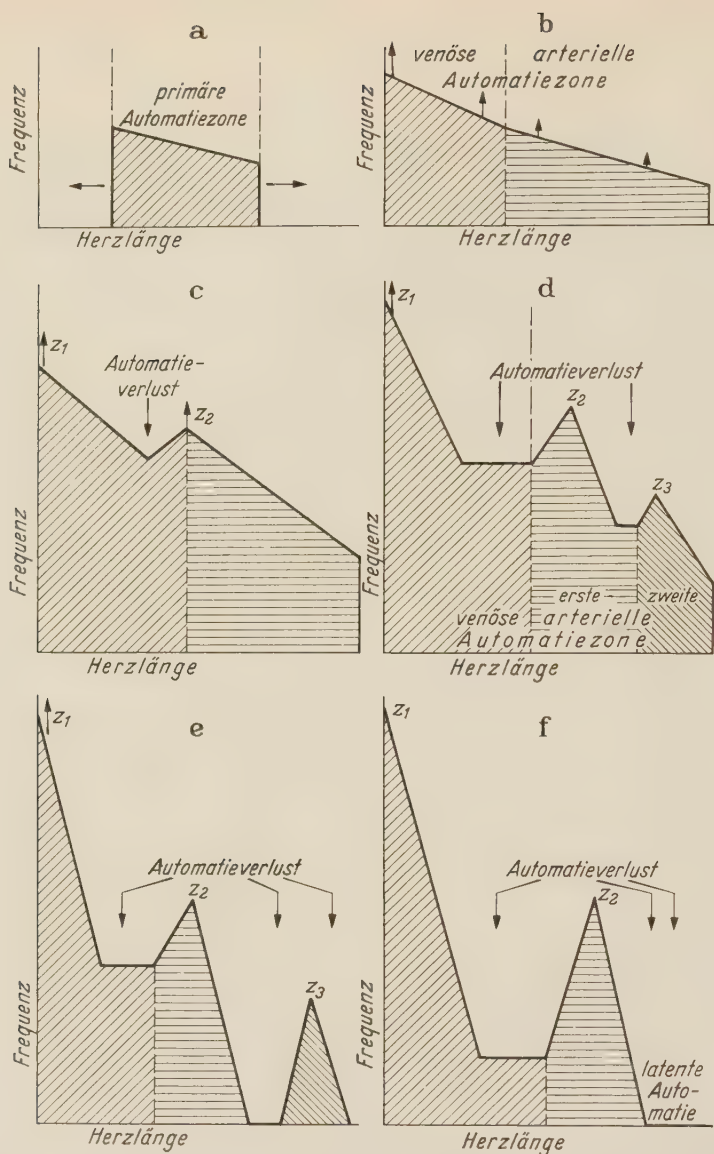


Abb. 16a–f (Automatieschema). Bildung der Herzautomatie und der Herzzentren im Verlaufe der Ontogenese der Salmoniden und Scyllorhynchiden. a *Pulsbeginn*: Primäre Automatiezone, primärer Automatiegradient linear, Beginn der venös-arteriellen Automatieausbreitung (Pfeile), Pulswelle in venös-arterieller Richtung. b *Ubiquitäre Automatie*: Zwei Automatiezonen, stärkeres venös-arterielles Frequenzgefälle durch differenzierte Automatisierung (verschieden große aufwärtsweisende Pfeile) der verschiedenen Herz-zonen. c *Differenzierte Automatiezonen*: Durch lokalen Automatieverlust (nach unten weisender Pfeil) entstehen scharf getrennte Automatiezonen. Orte maximaler Herzfrequenz entsprechen den embryonalen Herzzentren Z_1 und Z_2 . d *Drei Herzzentren, Selachier = Typus B* (v. SKRAMLIK): weiter vorangeschrittene Differenzierung durch Automatieverlust an zwei Stellen. Entstehung von 3 Automatiezonen mit 3 Zentren Z_1, Z_2, Z_3 . Ende der allgemeinen Frequenzzunahme, nur noch venöse Frequenzzunahme. Keine automatielose Zone. e *Zwei Herzzentren und ein stark untergeordnetes 3. Zentrum, Selachierherz adult, spät-embryonales Salmonidenherz*: 3 Automatiezonen. Verstärkter Automatieverlust führt zu automatieloser Zone zwischen 2. und 3. Automatiezentrum. f *Zwei Herzzentren, Salmoniden = Typus C* (v. SKRAMLIK): Automatieverlust führt zu größerer automatieloser Zone am arteriellen Herzende. Zwei Automatiezonen mit zwei Zentren. Ende der venösen Frequenzzunahme. Zone von Z_3 als Zone latenter Automatie erkennbar

Prozeß beruht auf der Differenzierung der venösen und arteriellen Automatiezonen. Die venöse Automatiezone, in welcher der spätere Schrittmacher (Sinus venosus oder sino-atriale Grenze) sich bildet, wird durch einen Automatieverlust in arterio-venöser Richtung verkleinert und gleichzeitig wird durch Frequenzanstieg in der venösen Automatiezone das Gradientengefälle verstärkt. Dadurch wird das venöse Herzende stärker automatisiert als die übrigen Zonen. Bekanntlich zwingt diese Herzzone mit der höchsten Frequenz ihren Pulsrhythmus dem übrigen Herzen auf. Um eine Herzregion als Schrittmacher bezeichnen zu können, müssen die folgenden physiologischen Bedingungen erfüllt sein:

1. Ein relativ beschränkter Herzabschnitt von höchster Eigenfrequenz auf der venösen Seite des Herzens.
2. Es muß der Automatiegradient in venös-arterieller Richtung steil abfallen, fast bis zur Herzfrequenz 0.
3. Die Zone relativ geringer Automatie zwischen 2 Zentren muß eine Eigenfrequenz besitzen, die niedriger ist als die Eigenfrequenz des folgenden Zentrums.
4. Zwischen führendem und abhängigem Zentrum muß ein Frequenzverhältnis bestehen, das zwei auffallend verschiedene Frequenzmaxima besitzt, die durch eine einfache mathematische Relation beschrieben werden können (2:1, 3:2 usw.).

Die oben beschriebenen Prozesse werden in Abb. 16 schematisch für den Fall beider Fischgruppen (Teleostier und Selachier) dargestellt. Im Schema wird eine Folge der Prozesse gegeben, die eine Verbindung zwischen dem Typus B und C (nach v. SKRAMLIK) andeutet. Wird der Typus C als stärker differenzierter Typus als B aufgefaßt, so kommt dem Prozeß des Automatieverlustes eine besondere Bedeutung in der Phylogenese der Herzorgane zu. Auf diese Fragen wird im theoretischen Kapitel eingegangen.

VI. Theoretische Diskussion

Die experimentellen Untersuchungen am isolierten Embryonalherz von Salmoniden und Seylliorhiniden haben gezeigt, daß die physiologischen Potenzen des frühembryonalen Organs durch physiologische Reize (Temperatur, Druck und Dehnung) leicht zu wecken sind. Im Verlaufe der Entwicklung hat sich wie zu erwarten war, eine stadienabhängige Reaktionsweise nachweisen lassen. Wir haben in dieser Untersuchung uns nur auf die natürlichen Reize beschränkt, da diese mit dem Entwicklungsablauf am engsten in Verbindung stehen. Die Grundeigenschaften des Embryonalherzens, wie Erregungsbildung, Automatie, Regulation, Kontraktilität, Anpassung wurden von uns z.T. näher geprüft. Vor allem die Herzfrequenzregulation in Abhängigkeit vom Temperaturereiz, wie auch die Automatie im Schnürversuch, waren

Gegenstand einer eingehenden Untersuchung. Wir sind uns bewußt, daß erst eine elektrophysiologische Analyse der physiologischen Potenzen befriedigendere Auskunft über die vegetative Organisation des embryonalen Herzens geben könnte. Doch glauben wir, daß für eine elektrophysiologische Untersuchung die hier mitgeteilten Ergebnisse von Bedeutung sind. Das embryonale Herz verfügt von Beginn seiner Tätigkeit an über einen bestimmten Potenzschatz.

Es wird im folgenden versucht durch eine summarische Übersicht über die wichtigsten physiologischen Funktionen der Salmoniden, die in dieser Arbeit näher untersucht werden konnten, eine Vorstellung dieses Potenzschatzes zu geben (Tabelle 4) und darauf die Diskussion über die Interpretation der Ergebnisse aufzubauen.

Zum Beispiel vermehren sich die Herzpotenzen in bezug auf die Frequenzregulation auf Temperaturreiz. Die Frühstadien regulieren durch Frequenzabfall, die Spätstadien durch einen geringeren Frequenzanstieg mit kurzem Abfall vor Wärmestillstand. Es bleibt unentschieden, ob die Änderung des Regulationstypus auf einer größeren Temperaturempfindlichkeit beruht. Sicher nimmt die spezifische Temperaturempfindlichkeit zu, wie auch GRODZINSKI für *Salmo trutta* gezeigt hat. (Eine minimale Temperaturänderung von $0,2^{\circ}$ wird mit einer immer größeren Frequenzänderung beantwortet.) Hingegen vermindert sich die relative Temperaturempfindlichkeit oberhalb 16°C , indem die Frequenzsteigerung als Ganzes in späteren Stadien kleiner wird (Auto-regulation der Herzfrequenz bei höherer Temperatur). Diese Befunde und der abnehmende Temperaturkoeffizient Q_{10} sprechen dafür, daß diesen Potenzen Veränderungen in den Fermentsystemen zugrunde liegen. Die Anpassungen des Herzens während der Entwicklung erweisen sich als stadientypisch, es kann für die verschiedenen Stadien angegeben werden, bei welcher Temperatur die Regulation einsetzt. Die Reaktionsweise ist also trotz der großen individuellen Streuung für jedes Stadium vorbestimmt; demnach durch ein System wie eine einfache chemische Reaktion garantiert. Der Vergleich zwischen Salmoniden und Scylliorhiniden ist an dieser Stelle von besonderer Bedeutung. Die Selachier zeigen nämlich während der ganzen Embryonalentwicklung des Herzschlauchs die Ausbildung und Wirkungsweise einer einheitlichen Regulation, die sich darin zeigt, daß in allen Stadien auf Temperaturanstieg bezwecks auf einer kritischen Temperaturstufe ein abrupter Frequenzabfall folgt. Die Frequenzhemmung kann bei den Selachiern so stark sein, daß sie im Falle von *Scylliorhinus canicula* mit dem Frequenzmaximum zusammenfällt. Wir haben bereits darauf hingewiesen, daß der Selachiertypus mit dem frühen Salmonidentypus übereinstimmt. Der spätere Regulationstypus der Salmoniden darf darum als höher evoluiert bezeichnet werden. Auch morphologisch erscheint dieser

Alter	Regulation auf Temperaturreiz	Automatiedifferenzierung	Herzarbeit
Frühstadien, Somiten 33—55	Spezielle Temperaturempfindlichkeit = klein, die relative = groß. Frequenzregulation durch abrupte Frequenzabnahme. Amplitudenabnahme auf Temperaturerhöhung rasch eintretend	Primäre Automatie. Begrenzte Pulsbildungs- und Automatiezone. Automatiegradient mit schwachem Abfall, Puls von Anfang an rhythmisch. Frequenzwachstum graduell verschieden, auf venöser Seite am stärksten	Kleine Amplitude, $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{10}$ des Herzvolumens verschoben. Druckreiz mit Amplitudenerhöhung u. Frequenzsteigerung beantwortet. Aktive Herzzone mit primärer Automatiezone identisch. Herzarbeit 10—4 erg pro Puls
Mittlere Stadien, Somiten 55—70	Spezielle Temperaturempfindlichkeit = vergrößert, die relative = verkleinert. Frequenzregulation zuerst durch geringere Frequenzsteigerung und dann durch kurzen Frequenzabfall. Bildung einer optimalen Herzfrequenz um 18—20° C. Amplitude bleibt über großen Temperaturbereich konstant	Ubiquitäre Automatie. Steil abfallender Automatiegradient, 2 Automatiezonen mit verschiedener Höchstfrequenz. Höchste Frequenz am venösen Herzende. Frequenzwachstum besonders stark auf venöser Seite, auf arterieller vermindert	Amplitude vergrößert. Ganzes Herzvolumen ausgestoßen. Druckreiz mit Amplitudenerhöhung und sehr kleiner Frequenzsteigerung beantwortet. Verschiedene Leistung der einzelnen Herzteile. Ganzes Herz pulsatil. Autonomer Innendruck erhöht. Herzarbeit 10—3 erg pro Puls
Spät- bis Larvalstadien, Somiten > 70	Spezielle Temperaturempfindlichkeit = groß, die relative = klein. Frequenzregulation durch Optimum bei 16° C gewährleistet Amplitude bei hohen Temperaturen verkleinert, aber bleibt bis Wärmestillstand auf einer konstanten Größe	Drei differenzierte Automatiezonen, getrennt durch schwach automatische oder automatielose Zonen. Frequenzmaxima der 3 Zonen den Prozeß des Automatieverlustes in vollem Gang. Frequenzwachstum vermindert und auf venöse Seite beschränkt	Bedeutende Vergrößerung des Herzvolums durch Kammerwachstum. Klappen funktionell. Autonomer Innendruck weiter erhöht. Übrige Herzteile mit geringer Leistung. Bulbus arteriosus isoliert durch Druckreiz aktivierbar, Herzarbeit 10—2 erg pro Puls
Larval- bis Adultstadien	Spezielle Temperaturempfindlichkeit = groß, die relative = klein. Nerven beeinflussen die Frequenzregulation. Frequenzregulation also doppelt durch ein Optimum und die Innervation. Herzflimmern vor Wärmestillstand	Herz vom Typus C nach v. SKEAMLIK ausgebildet. Frequenzwachstum der venösen Seite beendet. Automatiezentren auf kleinen Herzbezirk konzentriert. Zonen zwischen den 2 Zentren und Zone des 3. Zentrums durch Automatieverlust in Zonen latenter Automatie umgewandelt	

evolutive Unterschied, indem das Herz der Selachier eine gestrecktere (der embryonalen Form verwandtere) Form beibehält als das Salmonidenherz, das die bekannten Formveränderungen (Torsion der Herzschleife) mitmacht (HUGGEL 1959). Der Augenblick der Schleifenbildung fällt beim Salmonidenherz mit dem Auftreten des späteren Regulationstypus zusammen (So 55, *S. irideus*, So 60, *S. fario*).

Der genaue Struktur-Funktionszusammenhang konnte noch keiner Klärung zugeführt werden. Doppelbrechung wird erst nach der Schleifenbildung beobachtet. LEGHISSA (1941) konnte mit seiner ausgezeichneten Färbemethode in den Frühstadien keine Fibrillen nachweisen. Ähnliches ergaben die bisherigen Versuche am embryonalen Huhnherz, jedenfalls steht auch beim Hühnchenherz fest, daß der Pulsbeginn zeitlich nicht mit der Fibrillendifferenzierung zusammenfällt. Nur der submikroskopische Feinbau kann über die Struktur-funktionsbeziehung Auskunft geben. O. OLIVO (1949) bewies an Kulturen des Herzgewebes, daß die Frequenzzunahme mit dem Alter mit der Fibrillenbildung und der synzytialen Organisation des Gewebes in Zusammenhang steht. Wieweit sich dieses Beispiel auf unsere Befunde anwenden läßt, bleibt dahingestellt; denn im Moment der höchsten Differenzierung des Herzschlauchs tritt ein Automatieverlust in den am stärksten entwickelten Herzzonen ein (Tabelle 4, Spät- bis Larvalstadien). Funktionell stellen wir fest, daß sowohl der Moment des Pulsbeginns als auch die folgenden Entwicklungsstadien Anpassung und Regulation in stadien-typischer Weise besitzen, ohne daß vorerst eine direkte strukturelle Beziehung aufzeigt werden kann.

Für die Automatie läßt sich ebenfalls eine stadien- und herzort-typische Verteilung der automatischen Potenzen angeben. Wir glauben, daß die in dieser Arbeit näher untersuchten Vorgänge der Automatie-differenzierung in ihren prinzipiellen Gesetzmäßigkeiten allgemeine Bedeutung für die Vertebraten besitzen. Tabelle 5 versucht aus den Resultaten verschiedener Autoren einen Vergleich mit anderen Tiergruppen herzustellen.

Wir können der Tabelle 5 entnehmen, daß bei allen untersuchten Vertebraten der Moment des Pulsbeginns (oder der physiologische Zustand der *primären Automatie*) auf einen bestimmten Zeitpunkt der Ontogenese festgelegt ist, eine Pulsbildungszone und eine automatisch tätige Herzzone abgrenzbar sind, 1—2 Pulsbildungsstellen vorhanden sein können und die automatisch tätige Herzzone auf einen mittleren Herzbereich beschränkt ist.

Aus diesem Zustand der primären Automatie bildet sich durch generelles und graduelles Frequenzwachstum und Automatieausbreitung

auf den gesamten Herzschlauch, die *ubiquitäre Automatie* (H. MISLIN). Ein Automatiegradient ist für wenige Stadien beim Huhn, Ambystoma und für alle Stadien der Fische nachgewiesen. Die Prozesse der primären und ubiquitären Automatie beruhen also auf einer progressiven Steigerung der Pulsfrequenz und einer entsprechenden Ausdehnung der Pulszonen. Im dritten Prozeß der Automatiedifferenzierung finden wir nur noch eine Steigerung der Frequenz, die mehr und mehr auf den venösen

Tabelle 5. Vergleich der embryonalen Herzautomatie bei verschiedenen Vertretern der Vertebraten

	Rattus rattus	Gallus domesticus	Ambystoma tigrinum	Salmo irideus, Salmo fario, Salmo trutta, Scylliorhinus canicula
Pulsbeginn, Somitenstadium	2—4	10	16—18	33—35
Pulsbildung	2 Pulsbildungsstellen	1 Pulsbildungsstelle, peristaltoide Welle	2 Pulsbildungsstellen mit Wechselbeziehung	1—2 Pulsbildungsstellen mit Wechselbeziehung, peristaltoide Welle
Anatomische Lage der Pulsbildungsstelle	Ventrikel-Vorhofgrenze	präsumptives Ventrikelgebiet	präsumptives Vorhof-Kammergebiet	präsumptives Vorhofgebiet
Automatiegebiet bei Pulsbeginn	Ventrikel und linke Herzseite	Ventrikel mit Partie Vorhof	halbe Herzlänge im mittleren Herzabschnitt	halbe Herzlänge im mittleren Herzabschnitt
Frequenzzunahme in Ontogenese	Zunahme bis Innervation	Zunahme bis Innervation	Zunahme in Frühentwicklung	Zunahme in Embryonal- und Larvalphase
Autoren	GOSS	SABIN, JOHNSTONE, PATTEN, MISLIN	COPENHAVER	HUGGEL, GRODZINSKI

Herzabschnitt (präsumptive Zone des Schrittmachers) beschränkt wird, während die Automatieausbreitung zum Stillstand kommt und vom Vorgang der Automatieeinschränkung oder Automatieverlust abgelöst wird.

H. MISLIN (unveröffentlicht) hat in seinem Beitrag zum physiologischen Potenzbegriff der automatischen Herzorgane von Potenzierung und Depotenzierung gesprochen und gezeigt, daß beide Vorgänge miteinander in Zusammenhang stehen. Die gesteigerte Automatie und der von uns nachgewiesene Automatieverlust stützen die Theorie der

Automatievorstellung. Der Prozeß der Automatiedifferenzierung ist, wie wir gesehen haben, gekennzeichnet durch die Herausbildung von Zonen mit erhöhter Eigenfrequenz, auf welche Gebiete ohne, bezwecks verlorengegangener, Automatie folgen. Es scheint in der Tat so zu sein, daß eine stärkere Automatisierung mit einem Potenzverlust bezwecks Depotenzierung eines Gebietes in der Nachbarschaft vor sich geht. Der von MISLIN eingeführte Doppelbegriff Dominanz-Latenz steht, worauf in jenem Beitrag hingewiesen worden ist, mit dem Begriff der Automatiepotenzierung bezwecks -depotenzierung in Zusammenhang. ANDERSEN und nachher GRODZINSKI haben bei Jungfischen von *Salmo fario* gezeigt, daß die Frequenzsteigerung des Schrittmachers noch nach den hier untersuchten Stadien kontinuierlich bis zum Adultzustand weitergeht.

Es ist also die Potenzierung der Schrittmacherzone erst mit dem Adultzustand abgeschlossen.

Aus der Arbeit von GRODZINSKI (1955) über die Aktivität der isolierten Herzteile von *S. trutta* lassen sich gewisse Angaben über den Vorgang der Depotenzierung in der Spätentwicklung entnehmen. Die Herzzone um den präsumptiven Bulbus arteriosus weist noch schwache automatische Eigenschaften auf, die im letzten von ihm untersuchten Stadium „gänzlich“ verloren sind. v. SKRAMLIK und seine Schüler haben am Adultherz Resultate erhalten, die eine unter besonderen Bedingungen weckbare Automatie für diesen Herzabschnitt belegen. Die Depotenzierung ging also so weit, daß nur noch eine *latente Automatie* (H. MISLIN) übrigblieb. Aus der Beschreibung der Automatiezentren von v. SKRAMLIK (1935) sieht man, daß das erste Zentrum bei den Selachiern den *ganzen* Sinus venosus und bei den Teleostiern nur einen kleinen Abschnitt an der Vorhofsgrenze umfaßt, jedoch beide Gebiete funktionell das gleiche zu leisten vermögen. Wenn auch systematische Untersuchungen dieses letzten Entwicklungsabschnittes noch fehlen, so geht doch aus diesem Vergleich hervor, daß offenbar eine gesteigerte Depotenzierung eine gesteigerte Potenzierung eines benachbarten Gewebes zur Folge hat. (Das Schrittmacherzentrum umfaßt den ganzen Sinus venosus (Selachier) oder nur einen kleinen Herzgewebekomplex an der Sinus-Vorhofsgrenze (Salmoniden). Eigenartigerweise zeigen die Selachier, die eine schwächere Potenzierung der Automatiezentren besitzen, auch eine schwächere Depotenzierung der Zwischengebiete, die die Zentren verbinden. Die Depotenzierung bleibt im Fall der Selachier an einem Punkt stehen, an dem noch ein 3. Zentrum funktionstüchtig bleibt und bei den Teleostiern nur noch eine Zone mit latenter Automatie ohne Zentrencharakter. Von daher scheint uns der von MISLIN eingeführte Doppelbegriff Dominanz-Latenz bzw. Potenzierung-Depoten-

zierung der Wirklichkeit adäquater zu sein als ein einfacher Begriff der Potenz, welcher zu allgemein bleibt und nicht dem hier vorliegenden physiologischen Doppelaspekt entspricht.

Die Strukturbeziehung muß auch im Falle der Automatie weitgehend offenbleiben. Einzig läßt sich zeigen, daß der Vorgang des Automatieverlusts (Depotenzierung) eng mit der Muskeldifferenzierung zusammenhängt, da im Gebiet der präsumptiven Herzkammer und des Bulbus arteriosus im Moment der Epimyokardverdickung und eindeutigen Fibrillenbildung der stärkste Automatieverlust beobachtet wird. Die Potenzierung der immer kleineren automatisch bleibenden Herzzonen äußert sich offensichtlich in der größeren Frequenzleistung eines reduzierten Zellkomplexes. Wir konnten auch zeigen, daß der Automatieverlust zeitlich zuerst im präsumptiven Kammergebiet einsetzt, also dem Ort mit höchster spezifisch kontraktile Leistung. Die Muskelbildung kann aber nicht der einzige Grund zur Depotenzierung eines Herzgebietes sein, da in der Nachbarschaft des ersten Zentrums im Vorhofgebiet ebenfalls ein Automatieverlust auftritt, obwohl kein besonderer leistungsfähiger Herzmuskel gebildet wird. Dies spricht wiederum für H. MISLIN, da in diesem Fall gesteigerte Automatisierung mit einem Automatieverlust gekoppelt ist. Die Dominanz des Schrittmachers und die Latenz des auf ihn folgenden Herzabschnittes gehören physiologisch zusammen (H. MISLIN).

Über die eigentlichen Mechanismen, welche hinter dem Automatiegeschehen stehen, lassen sich schwerlich Aussagen machen, da die Daten über die Erregungsbildung und -leistung, die Refraktärperiode usw. fehlen. Wie verschieden übrigens die Mechanismen sein können, zeigt der Vergleich mit den wenigen Daten adulter Tiere und mit anderen Fischembryonalherzen.

GRODZINSKI und SKRAMLIK zitieren Frequenzen vor Wärmestillstand von 102 und 130 für *Salmo trutta* und *Salmo fario*, während wir solche von 119 bei mittleren Embryonalstadien fanden. Der Wärmestillstand liegt immer um 32—34° C. Fundulus-Embryonalherzen arbeiten nach MOORE noch bis 42° C (Kammer) und 44—46° C (Vorhof). Auch die Rhythmizität erweist sich als sehr verschieden. Wir fanden schon Arrhythmien bei 9° C (Selachier) und 0° C (Salmoniden), ähnliches gilt für das adulte Schleien- und Aalherz (KOEHNLEIN).

Die Beurteilung dieser Unterschiede wird um so schwieriger als es sich bei den Salmoniden um kaltstenotherme Tiere handelt und anderseits zwischen dem Embryonal- und dem Adultzustand das Nervensystem eingreift. Der Einfluß des Nervensystems ist im Fall der Salmoniden nach GRODZINSKI derart, daß das isolierte, aber vorher

innervierte Herz sich anders verhält als das isolierte und nicht innervierte.

Eine altersabhängige Frequenzzunahme muß auf Grund der gefundenen niederen Herzfrequenzen bei Pulsbeginn für alle Vertebraten angenommen werden. Trotzdem sind die Angaben verschiedener Autoren oft widersprechend. Die Hauptschwierigkeit scheint darin zu liegen, daß der Moment des Pulsbeginns lange Zeit (z. B. beim Huhn) zu spät beobachtet wurde und infolge der methodischen Schwierigkeiten die Frühstadien große Arrhythmien zeigen. Faßt man die Resultate zusammen, die am Huhnherz, am Herz von *Lacerta agilis*, *Amblystoma tigrinum*, *Rana fusca*, *Salmo fario*, *Salmo irideus*, *Salmo trutta* und *Fundulus heteroclitus* gefunden wurden, so ist der Schluß zulässig, daß das Vertebratenherz in seiner Embryonalentwicklung eine myogene Frequenzzunahme zeigt. Nach Einwachsen der Nerven wurde nur für *Lacerta agilis* und *Salmo fario* eine Frequenzzunahme eindeutig erwiesen. Dieses weiter andauernde Frequenzwachstum verläuft nicht mehr kontinuierlich, sondern periodisch und wird letztlich auf einem niedrigeren Niveau als im Embryonalstadium beendet (*Lacerta agilis*, ANDERSEN). Ob beim Frequenzwachstum der älteren Stadien die Herzganglien einen Einfluß ausüben, bleibt dahingestellt. Beim Huhnherz spielt das Nerven system sicher eine Rolle in Form von Frequenzhemmung.

Eine besondere Stellung in der funktionellen Differenzierung nimmt die embryonale Herzarbeit ein. Sie zeigt nur rein quantitative Unterschiede zwischen den einzelnen Altersstadien. Das Starlingsche Gesetz der Schlagvolumen- und Amplitudenvergrößerung nach Erhöhung des Innendrucks gilt von Pulsbeginn an. Da bis jetzt weder Doppelbrechung noch Fibrillen oder fibrilläre Strukturen aufgezeigt werden konnten, muß die grundsätzliche Reaktionsweise des isolierten Herzens auf Erhöhung des Innendrucks dem submikroskopischen Feinbau des Epimyokards zugeschrieben werden. Über den Herzinnendruck der Fische ist praktisch nichts bekannt, vor allem nicht über den embryonalen. Wir stellen fest, daß geringe Drucke von 0—5 mm H₂O dem Normaldruck des embryonalen Herzens bei Pulsbeginn entsprechen. Schon dieser Druck deutet darauf, daß von einer Differenzierung eines Muskels nicht gesprochen werden kann, sonst wäre der Widerstand des Gewebes größer. Dies erklärt auch die außerordentliche Empfindlichkeit des Herzens gegenüber jedem präparativen Eingriff. Es kommt bei fortschreitender Druckerhöhung zu einer plastischen Überdehnung des Gewebes, die nur teilweise reversibel ist. Es ist uns nicht möglich eine Erklärung für diese Dehnbarkeit des frühembryonalen Herzgewebes zu geben.

Abschließend sei auf den zeitlichen Verlauf der funktionellen Herzdifferenzierung hingewiesen. Die entscheidenden Differenzierungspro-

zesse sind zeitlich genau fixiert und spielen sich in einem sehr kurzen Entwicklungsabschnitt ab (relativ zur ganzen Entwicklungsdauer eines Tieres). Beim Huhn sind das etwa die 29.—34. Std, beim Fisch etwa 4 Tage. In diesem kurzen Zeitabschnitt spielen sich die wichtigsten Umwandlungen morphologischer und physiologischer Natur ab. Die Entwicklungsphysiologen konnten am Amphibien-Embryonalherz zeigen, daß die Pulsbefähigung vor der Formbildungskapazität determiniert wird. Dieses Ergebnis deutet auch auf die Möglichkeit hin, daß die Herzpotenzen zu einem großen Teil durch chemische Reaktionen erklärbar sein könnten. Wir müssen auch in diesem Zusammenhang daran denken, daß wir ein „Feld“ (P. WEISS) vor uns haben, in dem sich die physiologischen Prozesse abspielen. Gerade in diesem Licht betrachtet bekommt die Potenzierung und Depotenzierung (H. MISLIN) eines Gewebekomplexes („Feld“) eine besondere Bedeutung, indem wir der Vorstellung folgen, daß in diesem graduell verschieden gestuften Feld sich in der weiteren Differenzierung ein Schwerpunkt mit einem benachbarten Ungleichgewicht bildet, Vorgänge, die wir physiologisch unter dem Doppelaspekt der Dominanz-Latenz und Potenzierung-Depotenzierung betrachten können.

Zusammenfassung

1. Je eine neue physiologische Nährlösung für das embryonale Salmoniden- und Scylliorhinidenherz wird beschrieben.

2. Das embryonale Fischherz erweist sich vom Moment des Pulsbeginns an als temperaturabhängig.

3. Die 4 näher untersuchten Fischherzen von *Salmo fario*, *Salmo irideus*, *Scylliorhinus canicula* und *Pristiurus melanostomus* besitzen einen für jede Art charakteristischen, jedoch nicht artspezifischen biokinetischen Temperaturbereich. Er wird charakterisiert durch den Modus seiner Veränderung im Verlauf der Entwicklung, seine verschiedene Unterteilung in den verschiedenen Altersstadien und seine endgültige Ausbildung.

4. Scylliorhiniden und Salmoniden unterscheiden sich grundsätzlich in der Größe des biokinetischen Temperaturbereichs der Frühstadien (Scylliorhiniden 17° C, Salmoniden 29° C).

5. Die endgültige Ausbildung der Temperatur-Frequenzkurve gestattet die Aufstellung von 3 Regulationstypen, A, B und C der temperaturabhängigen Herzfrequenz.

6. Erhöhung des Innendruckes des isolierten Herzschlauchs bewirkt von Pulsbeginn an Erhöhung von Amplitude und Schlagvolumen, während die Herzfrequenz nicht signifikant beeinflusst wird.

7. Auf Überdruck reagieren das frühembryonale und das in Differenzierung begriffene Herz verschieden. Das frühembryonale Herz zeigt ein „plastisches“ Verhalten und vermag über einem bestimmten stadienabhängigen Normaldruck von 0,1—1 cm H₂O nicht den notwendigen Gegendruck zu erzeugen. Ältere Stadien als 70 Somiten reagieren auf Überdruck wie die Adultherzen mit Störung der Erregungsleitung.

8. Die Herzarbeit konnte für die Salmoniden nach direkter Registrierung des Innendrucks und des Schlagvolumens zu $9,3 \cdot 10^{-5}$ bis $2,8 \cdot 10^{-2}$ erg pro Puls berechnet werden.

9. Der Herzpuls setzt bei Salmoniden und Scylliorhiniden während des Somitenstadiums 33—35, im venösen Herzdrittel an einem ringförmigen oder zwei ovalen eng begrenzten Herzbezirken ein.

Die ersten Pulsationen setzen stets rhythmisch ein und umfassen ein Gebiet im mittleren Herzabschnitt von etwa 30—40% der gesamten Herzlänge.

10. Es besteht von Anfang an ein venös-arterielles Frequenzgefälle (primärer Automatiegradient). Die Ausbreitung der Automatie erfolgt gleichzeitig in venöser und arterieller Richtung, erreicht zuerst das venöse und dann das arterielle Herzende. (Zustand der ubiquitären Automatie.)

11. Mit dem Prozeß der Automatieausbreitung geht gleichzeitig der Prozeß der progressiven Erhöhung der Herzfrequenz der einzelnen Herzabschnitte. Die Frequenz ist graduell verschieden, am höchsten im venösen Herzteil, am geringsten im arteriellen.

12. Die Frequenzerhöhung führt zur Bildung einer venösen und arteriellen Automatiezone, die durch lokalen Automatieverlust stärker voneinander getrennt werden. Die dadurch entstehenden 2 Orte mit hoher Herzfrequenz entsprechen den embryonalen Herzzentren. Die endgültigen Herzzentren entstehen durch fortschreitenden Automatieverlust, Rückverschiebung des venös-embryonalen Herzzentrums an den Anfang des Herzens und Auftreten eines zweiten Ortes mit lokalem Automatieverlust im arteriellen Herzteil.

13. Es entstehen so 3 Automatiezentren (Herz vom Typus B nach v. SKRAMLIK), von denen das dritte (letztes arterielles) bei den Salmoniden durch fortschreitenden Automatieverlust verschwindet (Herz mit 2 Automatiezentren, Typus C, v. SKRAMLIK).

Literatur

ANDERSEN, K.: Abhängigkeit der Herzschlagzahl und der Atembewegungen bei Knochenfischen von der Keimlingsgröße und der Temperatur. Entwicklungsphysiologische Untersuchungen an Bachforellenkeimlingen. Z. vergl. Physiol. 11, 56 (1930). — BELEHRADEK, J.: Influence de la température sur la fréquence

cardiaque chez les embryons de la roussette (*Scylliorhinus canicula*). C. R. Soc. Biol. (Paris) **83**, 727 (1931). — Temperature and living matter. Berlin: Gebrüder Bornträger 1935. — BRINLEY, J.: The effect of cyanide on the cardiac rhythm of embryos of *Fundulus heteroclitus*. Physiol. Zool. **3**, 283 (1930). — COPENHAVER, W.: Initiation of beat and intrinsic contraction rates in the different parts of the Amblystoma heart. J. exp. Zool. **80**, 193 (1939). — CROZIER, W.: On curves of growth, especially in relation to temperature. J. gen. Physiol. **10**, 53 (1926). — FISCHER, R.: Statistical methods for research workers, 11. Aufl. Edinburgh and London: Oliver & Boyd 1950. — FUEHNER, H.: Über eine Speisungsflüssigkeit für Selachierherzen. Z. allg. Physiol. **8**, 485 (1908). — GLASER, O.: Temperature and heart rate in Fundulus embryos. Brit. J. exp. Biol. **6**, 325 (1929). — GRODZINSKI, Z.: The influence of temperature upon the rate of the heart in embryos of teleost fishes. Bull. int. Acad. pol. Sci. Lettres B II, 255 (1948). — The influence of alternating temperatures upon the heart rate of the embryos of the sea-trout *Salmo trutta* L. Bull. Acad. Sci. Cracovie 195 (1949). — The susceptibility of the heart in the sea-trout embryo *Salmo trutta* L. to small changes in temperature. Bull. Acad. Sci. Cracovie 173 (1950). — Influence of some internal factors upon the heart rate in sea-trout embryo *Salmo trutta* L. Bull. int. Acad. pol. Sci. Lettres B II, 165 (1951). — Reaction of the isolated heart of the sea-trout *Salmo trutta* L. embryos to temperature. Zool. Pol. **6**, 187—208 (1953). — Contractions of the isolated heart of the European Glass Eel, *Anguilla anguilla* L. Bull. int. Acad. pol. Sci. Lettres B II, 19 (1954). — HIS, W.: Untersuchungen über das Ei und die Eientwicklung bei Knochenfischen. Leipzig 1873. — HUGGEL, H.: Temperaturabhängigkeit und Herzfrequenz des embryonalen Herzschaufels bei der Forelle (*Salmo irideus*). Rev. suisse Zool. **59**, 242 (1952). — Zur Morphologie der Herzbildung bei den Salmoniden und Scylliorhiniden mit einer Stadieneinteilung für die Embryonalphase des Herzens. In Vorbereitung 1959. — Beitrag zur Temperatur- und Altersabhängigkeit der Herzfrequenz des Embryonalherzens bei *Salmo irideus*, *Salmo fario*, *Scylliorhinus canicula* und *Pristiurus melanostomus*. In Vorbereitung 1959. — HUGGEL, H., u. W. WILBRANDT: Methodik und Resultate direkter mechanischer Registrierung am isolierten embryonalen Forellenherzen (*S. trutta* L.). Helv. physiol. pharmacol. Acta **12**, C 21—24 (1954). — HUGHES, A.: The heart output of the chick embryo quantitative. J. roy. micr. Soc. **69**, 145 (1949). — IMAMURA, O.: Beiträge zur Pharmakologie des Zirkulationssystems der Fische. I. Mitt. Pharmakologie des Fischherzens. Nagasaki Igakkai Zasshi **15**, 350 (1937). — JOHNSTONE, P.: Studies on the physiological anatomy of the embryonic heart. I. The demonstration of complete heart block in chick embryos during the 2., 3., 4. days of incubation. Bull. Johns Hopk. Hosp. **35**, 87 (1924). — KOEHNLEIN, H.: Untersuchungen über die Herztätigkeit der Fische. VI. Publ. Staz. zool. Napoli **13**, 129 (1933). — LAURENS, H.: The influence of temperature on the rate of the heart beat in Amblystoma embryos. Amer. J. Physiol. **35**, 199 (1914). — LEGHISSA, S.: The differentiation of the nerve cells and muscle fibres in embryos of Teleostei (*S. fario* und *irideus*) and of *Petromycon planeri*. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. **111**, 601 (1941). — Arch. ital. Anat. Embriol. **47**, 564 (1942). — LEWIS, M.: The influence of temperature on the rhythm of the isolated heart of the young chick embryo. Bull. Johns Hopk. Hosp. **35**, 252 (1924). — LINDER, A.: Statistische Methoden. Basel: Birkhäuser 1951. — MISLIN, H.: Über die Venenperistaltik der Chiroptera. Rev. suisse Zool. **48**, 563 (1941). — Temperatur- und Druckabhängigkeit der isolierten, autonom-tätigen Flughautvene (Chiroptera). Helv. physiol. pharmacol. Acta **5**, C 18—19 (1947a). — Das Präparat des Venensäckchens. (Anordnung zur Demonstration und Registrierung der isolierten, selbständig pulsierenden Flughautvene von Microchiropteren.) Helv. physiol. pharmacol. Acta **5**, C 3—4 (1947b). — Die Tätigkeit des isolierten Embryonalherzens (*Gallus dom.*),

an der Mikrokanüle (Mikrofilm). Verh. schweiz. naturforsch. Ges. 153 (1948). — Der Einfluß von Serumfaktor und Herzmuskelextrakt (Recosen) auf die Tätigkeit des „Venenherzens“ (Chiroptera). Exper. 7, 385 (1951). — L-Arginin als Bewegungsregulator des „Venenherzens“ (Chiroptera). Exper. 9, 425 (1953). — OLIVO, O.: L'électrocardiogramme de l'ébauche du coeur de l'embryon de poulet pendant la différenciation des myofibrilles. C. R. Ass. Anat. 36, 573 (1949). — PATON, G.: The reactions of the vertebrate Embryo to stimulation and the associated changes in the nervous system. Mitt. zool. Stat. Neapel 18, 535 (1907). — PREYER, J.: Über die Wirkungsweise der Herznerven bei den Fischen. V. Z. vergl. Physiol. 18, 1 (1932). — PUSCHEL, J.: Blutuntersuchungen bei einem Süßwasserteleostier, *Tinca vulgaris*. Z. vergl. Physiol. 7, 606 (1928). — SKRAMLIK, E. v.: Über den Kreislauf bei den Fischen. Ergebn. Biol. 11, 1 (1935). — VAN T'HOFF, J.: Etudes de dynamique chimique. Amsterdam 1884. — WILBRANDT, W., u. J. DE LA CUADRA: Mechanische Druckverstärkung und Druckübertragung mit geringer Volumverschiebung. Helv. physiol. pharmacol. Acta 5, 272 (1947). — WITT, P., W. WILBRANDT u. TR. SCHMID: Blutige Registrierung des Blutdruckes an Kleintieren (Meerschweinchen, Ratte, Maus). Helv. physiol. pharmacol. Acta 9, C 42 (1951).

Dr. H.-J. HUGGEL, z. Z. Station de Zoologie expérimentale,
154 route de Malagnou Genève, Schweiz

Curriculum vitae

Ich, HANSJÖRG PAUL HUGGEL, heimatberechtigt in Münchenstein Bl., wurde am 11. August 1926 als Sohn des FRITZ HUGGEL (Buchhalter) und seiner Gattin MARTHA, geborene LEUTHARDT, geboren. Nach dem Besuch der Primarschule in Münchenstein und des Realgymnasiums Basel erlangte ich 1946 das Reifezeugnis. Anschließend immatrikulierte ich mich an der Universität Basel und wandte mich bis zum Herbst 1954 dem Studium der Naturwissenschaften zu. Ich besuchte die Vorlesungen und Kurse der Herren Professoren und Dozenten E. BALDINGER, K. BERNHARD, R. BRÜCKNER, H. ERLÉNMEYER, M. GEIGER-HUBER, R. GEIGY, E. HANDSCHIN, P. HUBER, M. LÜSCHER, E. MIESCHER, H. MISLIN, H. NÜESCH, A. PORTMANN, M. REICHEL, T. REICHSTEIN, J. TOMCSIK, F. VERZÀR, W. VISCHER, L. VONDERSCHMITT, R. WIZINGER.

Die Studien wurden durch Kurse in mariner Biologie an verschiedenen Meeresbiologischen Stationen unter Anleitung der Professoren A. PORTMANN, R. GEIGER-HUBER, H. MISLIN und DRACHE (Paris) ergänzt. Meine Dissertation wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. MISLIN am Zoologischen Institut der Universität Basel und am Arbeitsplatz der Schweizerischen Eidgenossenschaft an der Stazione Zoologica di Napoli durchgeführt. Im Jahre 1953 verheiratete ich mich mit Frl. MARIE-LOUISE WOLF VON BREITENBACH SO. Von Herbst 1953 bis Herbst 1954 studierte ich als Forschungsassistent von Herrn Prof. Dr. F. E. LEHMANN am Zoologischen Institut der Universität Bern. Einen Teil meiner Dissertation verfertigte ich am Pharmakologischen Institut (Bern) bei Prof. Dr. W. WILBRANDT. Von 1955—1958 versah ich die Stelle des Leiters des Centre Suisse de Recherches scientifiques in Adiopocroumé (Côte d'Ivoire) und arbeite seitdem als Forschungsassistent an der Station de Zoologie expérimentale de l'Université de Genève.

